UNIVERSITÉ PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 26

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Pierre HENON

Né le 27 Septembre 1944 à Saint-Quentin

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LIPODYSTROPHIES RÉGIONALES : A PROPOS DE QUATRE CAS DU SYNDROME DE BARRAQUER-SIMONS

Président : Monsieur R. MANDE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1970

UNIVERSITE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre HENON

Né le 27 septembre 1944 à SAINT-QUENTIN

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

LIPODYSTROPHIES REGIONALES : A PROPOS DE QUATRE CAS DU SYNDROME DE BARRAQUER-SIMONS

-:-

Président : Monsieur R. MANDE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

A mes enfants, Béatrice et Raphaël

A mes parents

Qui m'ont toujours apporté aide et encouragement

A ma grand-tante

A ma soeur Nicole

A ma soeur Bernadette

Reconnaissant de sa présence au cours de mes premières années d'études

A Monsieur le Professeur R. MANDE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

En témoignage de mon profond
respect

A Monsieur le Docteur A. HERRAULT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu me donner le sujet de cette thèse et en aider la réalisation

Avec ma très respectueuse gratitude

A Monsieur le Docteur J.S. ELBAZ

Chef de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris

Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a guidé et encouragé dans ce travail

En témoignage de ma très grande reconnaissance

A Monsieur le Docteur COHEN-SOLAL

Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a permis de présenter ici l'observation d'une de ses malades

Avec mes très sincères remerciements

A Monsieur le Docteur M. LARREGUE

Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Pour l'aide bienveillante qu'il m'a apportée dans la réalisation de cette thèse

En témoignage de ma gratitude

A Monsieur le Docteur J. MARCHAC

Chef de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris

Qui a bien voulu me laisser exposer ici l'observation de sa malade et me donner ses précieux conseils

Avec mes très sincères remerciements

A Monsieur le Docteur H. CHIMENES

Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a permis de présenter ici l'observation d'une de ses malades

Avec ma très vive reconnaissance

A Monsieur le Docteur H. SALTIEL

Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

En remerciement de la sympathie qu'il a bien voulu me témoigner à l'occasion de cette thèse

A mes Maîtres au cours de l'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur J. LE BEAU

Monsieur le Docteur A. DUFOUR

Monsieur le Docteur S. BLONDIN

Monsieur le Docteur P. CHOUBRAC

Monsieur le Docteur R. MASPETIOL

Monsieur le Professeur Cl. LAUNAY

Monsieur le Professeur Agrégé J. CATINAT

Monsieur le Professeur Agrégé F. ALISON

Monsieur le Professeur Agrégé R. MERGER

Monsieur le Docteur A. HERRAULT

LIPODYSTROPHIES REGIONALES : A PROPOS DE QUATRE CAS DU SYNDROME DE BARRAQUER-SIMONS

-:-

P L A N

I - INTRODUCTION

II - LES OBSERVATIONS

III - LE SYNDORME DE BARRAQUER ET SIMONS

1/ Historique - Définition

2/ Etude clinique

IV - RAPPEL SUR LA NATURE ET LE FONCTIONNEMENT DU TISSU ADIPEUX

1/ Origine et constitution

2/ Répartition et mesure

3/ Composition

4/ Lipogénèse lipolyse

V - LES AUTRES LIPOATROPHIES ET LIPOHYPERTROPHIES REGIONALES

VI - POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

1/ Médicales et physiques

2/ Chirurgicales

VII - CONCLUSIONS

VIII - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Les surcharges ou fontes graisseuses régionales sont d'étiologies diverses et souvent encore obscures tel est le cas du syndrome de BARRAQUER-SIMONS. Elles ont en tous cas deux conséquences immédiates :

- celle de la disgrâce esthétique d'autant plus importante que les lipodystrophies ont une nette prédominance féminine ;
- celle de manifestations métaboliques associées, qui ont donné un nouvel intérêt à ces syndromes.

En effet, la masse adipeuse n'est pas seulement un lieu de stockage mais participe de façon permanente et active aux divers métabolismes. Cet aspect fonctionnel a donc fait envisager sous un jour nouveau les problèmes posés par ces dystrophies qui ne se limitent plus exclusivement au changement morphologique.

Le syndrome de BARRAQUER-SIMONS, qui réalise dans certains cas une véritable forme incomplète de diabète lipoatrophique, met particulièrement bien en évidence ce fait.

Quatre cas de ce syndrome seront exposés dans ce sens, avant que soient abordées les solutions esthétiques possibles dans la lipodystrophie partielle et certains types de lipohypertrophies régionales.

II - LES OBSERVATIONS

Observation n° 1 (1)

L'enfant D... Brigitte est vue à la consultation du service le 22-12-67, à l'âge de 9 ans pour un amaigrissement du visage.

Cet amaigrissement est apparu quelques mois auparavant sans antécédent infectieux notable.

Examen : disparition symétrique des boules graisseuses de Bichat, donnant à la face un aspectcadavérique. La peau est de coloration normale, les cheveux sont normaux. La maigreur est strictement limitée à la face : le pli cutané est normal au cou, au thorax et aux bras.

L'examen viscéral est normal : coeur, poumons normaux - pas d'hépatosplénomégalie - pas d'adénomégalies. Enfin l'examen neurologique est normal.

Examens complémentaires : l'E.M.G. (4-8-68). Les muscles suivants ont été explorés : deltoïde droit, quadriceps crural droit, masséter droit, d'une part, par contraction volontaire, d'autre part, en ce qui concerne le deltoïde et

---

(1) Les malades des observations 1 et 2 ont été présentées à la Société française de Dermatologie, séance du 18 mars 1970.

le quadriceps, par stimulation du nerf moteur avec un stimulus d'une durée de 1msec, de 10msec et de 50 msec.

Les potentiels obtenus au niveau du deltoïde et du quadriceps sont normaux morphologiquement de même qu'en amplitude et en durée.

Les potentiels obtenus au niveau du masséter sont également tout à fait normaux.

Conclusion : aucun signe d'atteinte musculaire pouvant évoquer un syndrome myopathique (Dr J. RAIMBAUT).

En conclusion : il s'agit donc d'un syndrome de BARRAQUER-SIMONS qui a débuté à l'âge de 8 ans et demi et se trouve actuellement limité à la face de façon symétrique, sans qu'on puisse préjuger de son évolution.

°°°

Observation n° 2.

Mademoiselle A... a consulté en mars 1970, à l'âge de 21 ans pour un état dystrophique de la moitié supérieure du corps et de la face.

I - Histoire clinique.

L'affection aurait débuté vers l'âge de 3 ans par une anorexie très importante rapportée à des causes psychologiques : naissance d'une soeur cadette ; et d'ailleurs l'appétit s'améliorait lors de séjours chez les grands-parents.

Cette anorexie aurait progressivement entraîné un amaigrissement de l'ensemble du corps pour réaliser à l'âge de 6 ans un amaigrissement généralisé très important (plusieurs kilos par rapport à la normale) cependant que la taille

correspondait à l'âge. Cet amaigrissement s'est montré résistant aux thérapeutiques habituelles et l'enfant a été envoyé en séjour à la montagne pendant une année sans aucun résultat.

Dans les années qui ont immédiatement suivi, l'état de la dystrophie est resté sensiblement inchangé, mais l'anorexie a progressivement régressé pour faire place vers l'âge de 10 ans à un appétit normal (voire augmenté d'après les parents).

Depuis cet âge serait réapparu un aspect normal du segment inférieur du corps s'arrêtant à la taille et contrastant avec l'amaigrissement inchangé de la face, du tronc et des membres supérieurs.

Actuellement la malade qui a suivi une scolarité normale (prépare une licence) ne se plaint d'aucun symptôme en dehors d'une frilosité et un métabolisme basal fait l'an dernier était normal (à moins 10 %) ; des examens périodiques d'urine n'ont jamais montré d'albuminurie ni de glycosurie.

II - Antécédents.

a/ Personnels, médicaux : née en France le 28 octobre 1948. Aucun antécédent pathologique avant l'âge de 3 ans. Fréquentes infections rhinopharyngées et otites entre 4 et 6 ans. Adénophlegmon du cou à gauche résorbé spontanément à l'âge de 6 ans. Phlegmon du plancher de la bouche consécutif à un abcès dentaire et qui a dû être incisé à l'âge de 20 ans.

Vaccinations habituelles sans manifestations particulières dont le B.C.G. à l'âge de 18 ans.

Chirurgicaux : 0.

Gynécologiques : réglée à l'âge de 12 ans - cycles réguliers sans hyperménorrhée - douleurs menstruelles assez intenses les premières années mais sans modification concomitante de la région lipoatrophique ou de la pigmentation. Le développement mammaire a semblé s'effectuer normalement.

b/ Familiaux : les trois soeurs de la malade âgées respectivement de 18 ans, 16 ans et 10 ans sont en bonne santé ainsi que les parents. Aucun aspect morphologique identique, aucun diabète, aucune néphropathie ne sont connus dans la famille de la malade.

III - Examen.

Il existe un amincissement du pli cutané très net à la partie supérieure du corps : à la face, les boules de Bichat ont complètement disparu, les saillies osseuses du front, des pommettes et des massifs dentaires lui donnent l'aspect caractéristique ; la motricité faciale est normale. Au cou et au tronc la maigreur est aussi très accentuée avec dépression des espaces intercostaux. Aux membres supérieurs et aux mains les différents groupes musculaires et le réseau veineux sous-cutané sont anormalement visibles.

La partie inférieure du corps est respectée par l'amaigrissement : le pli cutané augmente nettement d'épaisseur au-dessous d'une ligne passant par les plis inguinaux ; cette limite est très nette, et au-dessous, les cuisses et les fesses sont le siège d'une obésité modérée de type gynoïde, diminuant au niveau des mollets pour s'estomper au niveau du dos du pied où le réseau veineux est très apparent.

La pilosité est normale (axillaire et pubienne), les sourcils et les cheveux sont normaux,

peut-être existe-t-il une pilosité un peu accentuée aux avant-bras et aux jambes.

La peau est un peu pâle et jaunâtre, il n'y a pas de phénomène de sudation, ni de troubles vasomoteurs des extrémités.

Les muqueuses sont normales et les ongles normaux non striés. Il existe une très mauvaise implantation dentaire, mais l'aspect des dents elles-mêmes est normal.

L'examen viscéral est normal. Le poids est de 48 kg pour une taille de 1,60 m.

Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, pas de gros reins palpables, pas d'adénomégalie, l'examen cardio-vasculaire est normal, la tension artérielle est de 10,5/5,5.

L'examen neurologique est normal, hormis les ROT vifs mais non diffusés et sysmétriques. Il n'y a pas de signe de Chvostek.

Enfin, il existe des troubles d'acuité visuelle dû à un astigmatisme.

° °

Observation n° 3.

Madame B... est hospitalisée en mars 70, à l'âge de trente ans, pour un syndrome de lipoatrophie faciale et de la partie supérieure du corps.

I - Histoire clinique.

La maladie a débuté à l'âge de 7 ans, après un séjour à la campagne, pendant lequel l'enfant a été pour la première fois séparée de sa mère. Toutefois, accompagnée de sa soeur, elle ne se souvient pas avoir subi pendant ce séjour de véritable choc affectif ou d'épisode infec-

tieux. Dans les mois qui ont suivi s'est installé un amaigrissement d'emblée localisé à la face et à la moitié supérieure du corps, sans progression descendante. Cet amaigrissement ne s'est accompagné d'aucun trouble et serait resté stable.

II - Antécédents.

a/ Personnels, médicaux : il n'y a aucun antécédent particulier dans les années qui précédèrent l'apparition de l'affection.

La malade a été correctement vaccinée et a eu sans complications diverses maladies infantiles. On ne retrouve ni infections urinaires, ni infections à répétition de la sphère rhinopharyngée.

Gynéco-obstétricaux : à l'âge de 13 ans sont apparues des règles d'abondance normale et régulières.

Mariée à 28 ans, une première grossesse a eu lieu à l'âge de 29 ans, qui s'est déroulée normalement : l'état de la face et des membres supérieurs est resté inchangé, la prise de poids a été de 9 kg, ni hypertension, ni protéinurie, ni glycosurie n'ont été notés. Lors de l'accouchement, une application de forceps a été faite pour une dystocie dynamique, l'enfant était normal, de sexe féminin et pesait 3,200 kg. Les seins ont subi les modifications habituelles de la grossesse et l'allaitement maternel a été poursuivi un mois. A la suite de l'accouchement, une dermatose faciale de type eczématiforme, siégeant aux pommettes a été traitée et guérie en quelques semaines sans modification notable de la lipoatrophie. Cependant le masque de grossesse a été très marqué et il persiste encore 10 mois après l'accouchement (aucune prise de contraceptifs oraux avant ou depuis cette grossesse).

b/ Familiaux : dans la famille on ne retrouve aucun antécédent identique, les parents, les trois soeurs et le frère de la malade, ainsi que sa fille de 8 mois sont normaux.

III - Examen.

L'état général est bien conservé et d'emblée l'aspect est évocateur avec fonte du pannicule adipeux sous-cutané, à la face, aux membres supérieurs et au tronc jusqu'à la ligne bi-iliaque, niveau à partir duquel le pli cutané s'épaissit nettement pour passer de 5 mm au niveau du triceps à 3 cm au niveau de la face antérieure de la cuisse.

La région fesse-cuisse est le siège d'une obésité modérée, sans doute surestimée du fait de la lipoatrophie sus-jacente, elle s'amenuise aux mollets et aux pieds où la surcharge graisseuse est absente.

La glande mammaire est de taille sensiblement normale.

La peau est plutôt grasse, fine, de coloration jaunâtre, sans être xanthomateuse ni carotinémique, la pigmentation s'accentuant à la face est maximum aux parties latérales du front réalisant un véritable chloasma.

Le poids est de 49 kg (n'a pas varié depuis une dizaine d'années) pour une taille de 1,59 m.

- L'examen cardio-vasculaire est normal avec une T.A. à 11/6. Tout au plus note-t-on quelques varicosités sur les membres inférieurs.
- L'auscultation pulmonaire est normale.
- Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénomégalies.
- L'examen neurologique est normal et la peau,

plutôt froide, ne présente pas de troubles caractéristiques de la sudation.

III - Examens complémentaires.

- N.F.S. (10-6-70) : G.R. 4.170.000 ; Hb : 80 % ; G.B. : 7.200 ; P.N. : 62 % ; P.E.O. : 3 % ; PL : 22 % ; GL : 4 % ; M. : 9 %.

	le 2-3-70	le 4-3-70	le 9-4-70
glycémie :	0,90g/l	1,50g/l	1g/l
urée :	0,20g/l	0,25g/l	0,30g/l

- hyperglycémie provoquée per os (5-3-70)

	0'	30'	60'	90'	120'	150'
glucose :	0,95	1,55	1,65	1,20	0,50	0,95

C'est-à-dire une flèche d'hyperglycémie de 0,70 g/l après une heure, une glycémie à 0,50, sans malaise, au bout de deux heures et un retour au niveau de base à deux heures trente.

- bilan lipidique (4-3-70) :

  . lipides totaux : 5,6 g/l
  . triglycérides : 1,35 g/l
  . cholestérol total : 1,75 g/l
  . test de Burnstein : 35 U.V.B.Y.

- bilan rénal :

  . urée sanguine : 0,25 g/l - urée urinaire 15,25 g/l
  . P.S.P. : 80 % à 70 min.
  . clearance de la créatinine endogène 86ml/mn
  . clearance de l'urée : 42 ml/mn, mais D.U. = 0,69 ml/mn
  . urographie intraveineuse (14-4-70) : sécrétion et morphologie pyélocalicielle normales, pas de dilatation des cavités pyélo-urétérales. Sur le cliché sans préparation : spina-bifida de S_1 hépatomégalie (Dr Tristan).

- enfin l'application de la formule de Miller

et Blyth montre une masse grasse s'élevant à 6,56 kg pour un poids de 49 kg.

En conclusion : Madame B présente un syndrome de BARRAQUER-SIMONS typique qui a débuté à l'âge de 7 ans, sans antécédent infectieux notable. Il n'a été noté aucun signes rénaux et le bilan rénal actuel ainsi que l'urographie sont normaux. Enfin l'exploration par des examens courants du métabolisme glucido-lipidique n'a pas montré d'anomalies significatives. Le seul élément particulier étant l'existence d'une hépatomégalie radiologique non retrouvée cliniquement et d'une spina-bifida de S_1.

°°°

Observation n° 4.

Madame S... est hospitalisée en janvier 70, à l'âge de 52 ans, pour une maigreur de la partie supérieure du thorax et de grosses jambes.

I - Histoire clinique.

Cette dystrophie aurait débuté à l'âge de 7 ans, au visage et au thorax pour s'étendre ensuite progressivement à la moitié supérieure du corps. Par contre, l'obésité des membres inférieurs se serait nettement accentuée depuis l'âge de 49 ans. La malade en bon état général, est très complexée de son aspect physique.

En 1958, une glycémie aurait été trouvée élevée, mais aucun traitement n'a jamais été institué.

II - Antécédents.

a/ personnels : née à Alger le 20 juillet 1917 - En France depuis 1962.

Médicaux : rien de particulier en dehors d'une lourdeur des jambes.

Chirurgicaux : fracture malléolaire de la jambe droite consécutive à un accident de voie publique, en 1967.

Gynéco-obstétricaux : réglée à 11 ans et demi. Cycles réguliers.

- 4 grossesses à terme, sans incidents entre 40 et 49 ans.
- 4 enfants bien portants et normaux.

L'allaitement maternel a été réalisé dans tous les cas et poursuivi environ 7 mois.

Ménopausée sans difficulté en août 1969.

b/ Familiaux : pas de diabète, pas de maigreur connue dans la famille. Une soeur de la malade serait modérément obèse.

III - Examen.

L'aspect est tout à fait caractéristique : intense lipoatrophie de la face, avec disparition des boules de Bichat, du thorax avec creusement des espaces intercostaux et des membres supérieurs, contrastant avec l'obésité véritablement monstrueuse des fesses et des membres inférieurs. La limite entre les deux zones, située au niveau des crêtes iliaques est extrêmement nette, sans zone transitionnelle.

- La peau est normale, les glandes mammaires sont de faible volume, la thyroïde n'est pas palpable, il n'y a pas d'hépato-splénomégalie. Foie et rate non perçus. Les aires ganglionnaires sont libres, l'auscultation pulmonaire est normale.
- Au point de vue cardio-vasculaire : le coeur est normal ; le pouls à 80/min ; la T.A. est à

16/8, les pouls périphériques sont bien perçus ; il existe des varices aux membres inférieurs et il y a peut-être une hypotension orthostatique modérée avec élévation de la minima lors du passage à la station verticale (couchée : 18,5/12 - debout : 16/13).

- au point de vue neurologique : la force musculaire est normale, les réflexes normaux aux quatre membres ; il n'y a pas de troubles sensitifs, le diapason est normalement perçu. La malade a en outre un hémispasme facial essentiel du côté gauche (examen du Pr CAMBIER).

Enfin actuellement, le poids est de 58 kg pour 1,58 m et n'aurait jamais dépassé 60 kg.

IV - Pendant l'hospitalisation.

Il n'a été noté aucun changement dans la répartition de la lipodystrophie ; sous régime à 1.500 cal/24 h, dont 800 cal. sous forme de glucides, il n'y a eu aucune variation pondérale, des traces de sucre étaient présentes dans au moins un échantillon urinaire sur trois ; il n'y avait pas de corps cétoniques dans l'urine.

Une infection urinaire à colibacilles était présente et a été traitée par 6 c. de nibiol par jour pendant 10 jours.

Enfin, la malade est sortie avec 2 c. par jour de glucidoral et un régime pauvre en glucides.

V - Examens complémentaires.

- au point de vue radiologique :

les clichés du crâne ne montrent pas d'anomalie évidente au niveau de la selle turcique dont le volume est conservé, pas de calcification intra ou supra sellaire (Dr SURCIN).

La radio du thorax est normale.

- Les électrocardiogrammes sont normaux (20-12/69 et 5/2 /70).

- au point de vue rénal :

. pas d'albuminurie, urée = 0,30 g/l ;
. P.S.P. = 10 % à 15 min., 78 % à 70 min.

Clearance de la créatinine endogène (9/2/70) ; créatininémie : 8 mg/l ; créatininurie : 0,7 mg/l ; diurèse : 1.500 ml/24 h ; clearance : 96 ml/min. ; culot urinaire (10/2/70) : assez nombreuses cellules épithéliales, nombreux leucocytes, hématies peu nombreuses. Quelques bacilles gram négatif identifiés colibacilles.

. Compte d'Addis. : (11/2/70) : 500 hématies/min - 21.000 leucocytes/min.

- au point de vue endocrinien : le réflexogramme achiléen est à 360 millisec - la cholestérolémie : 1,60 g/l.

Les 17 C.S. 3,1 mg/l 3,9 mg/24 h
17 OH.C.S. 2,5 ml/l 3,1 mg/24 h (25-3-70)
(créatininurie : 0,5 mg/l, 0,6 mg/24 h - diurèse : 1.250 ml/24 h).

La cortisolémie : à 8 h : 7 gammas/100 ml
16 h : 6 gammas/100 ml
après synachtène : 22 gammas/100 ml

La F.S.H. : limite à 50 U.S. (17-2-70).

- au point de vue hépatique (4-2-70) :

. protides : 77,7 g/l
. cholestérol E/T = $\frac{1,36}{2,26}$ = 0,60
. bilirubinémie : 21 mg/l
. transaminases : S.G.P.T. 10 unités
S.G.O.T. 21 unités

. tests de floculation : Hanger ++
Thymol II U : Verne

- au point de vue lipidique :

. lipides totaux : 4,60 g/l
. triglycérides : 0,90 g/l
. phospholipides : 2,20 g/l
. cholestérol : 1,60 g/l

Kunkelphénol : 22 U. Vernes - test de Burstein 43 U. Vernes - Electrophorèse des lipides (9-2-70) : migration normale des α et β lipoprotéines par rapport au témoin, traces de pré β lipoprotéines (Dr LAUDAT).

	2-2-70	27-2-70	27-2-70 (19 h)	28-2-70
glycémie	1,08	1,92	1,50	1,06
urée	0,34	0,30		0,30

- Examens divers :

. N.F.S. (2-2-70) : G.R. 4.600.000 - G.B. : 8.500 ; Hb : 15,70 g% ; vol. corp. moy. : 98 μ 3 ; hématocrite : 45 % ; Conc. : corp. moyen : Hb 35 % ; P.N. 50 % ; P.E. 0 % ; P.B. : 0 % ; L. : 40 % ; M. : 10 % ; V.S. : 7 mm à la 1ère heure, 15 à la 2ème.

. Ionogramme plasmatique (2-2-70) : Cl- : 104 mEq - Na^+ : 3 mEq - R.A. : 60 vol. K^+ : 3,9 mEq - Protides totaux : 68 g/l.

. Electrophorèse des protides (2-2-70) : protides totaux : 68 g/l ; albumine : 61 %. Globulines : α 1 : 4 % ; α 2 : 7 % ; β : 7 % ; γ : 21 %.

VI - Les épreuves dynamiques (voir schémas)

1/ Hyperglycémie provoquée per os (18-2-70) :

temps en min.	avant	30	60	90
glucose g/l	0,81	1,07	1,52	1,80
A.G.L.µEq/l	360	290	280	210

temps en min.	120	180
glucose g/l	1,90	1,48
A.G.L.µEq/l	205	210

2/ Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (23-2-70) :

temps en min.	avant	2	5	15
glucose g/l	0,81	2,09	2	1,77
A.G.L. µEq/l	760	575	600	470

temps en min.	30	45	60	90
glucose g/l	1,54	1,38	1,20	1,02
A.G.L. µEq/l	360	370	370	

3/ Test au Tolbutamide intraveineux (19-2-70) :

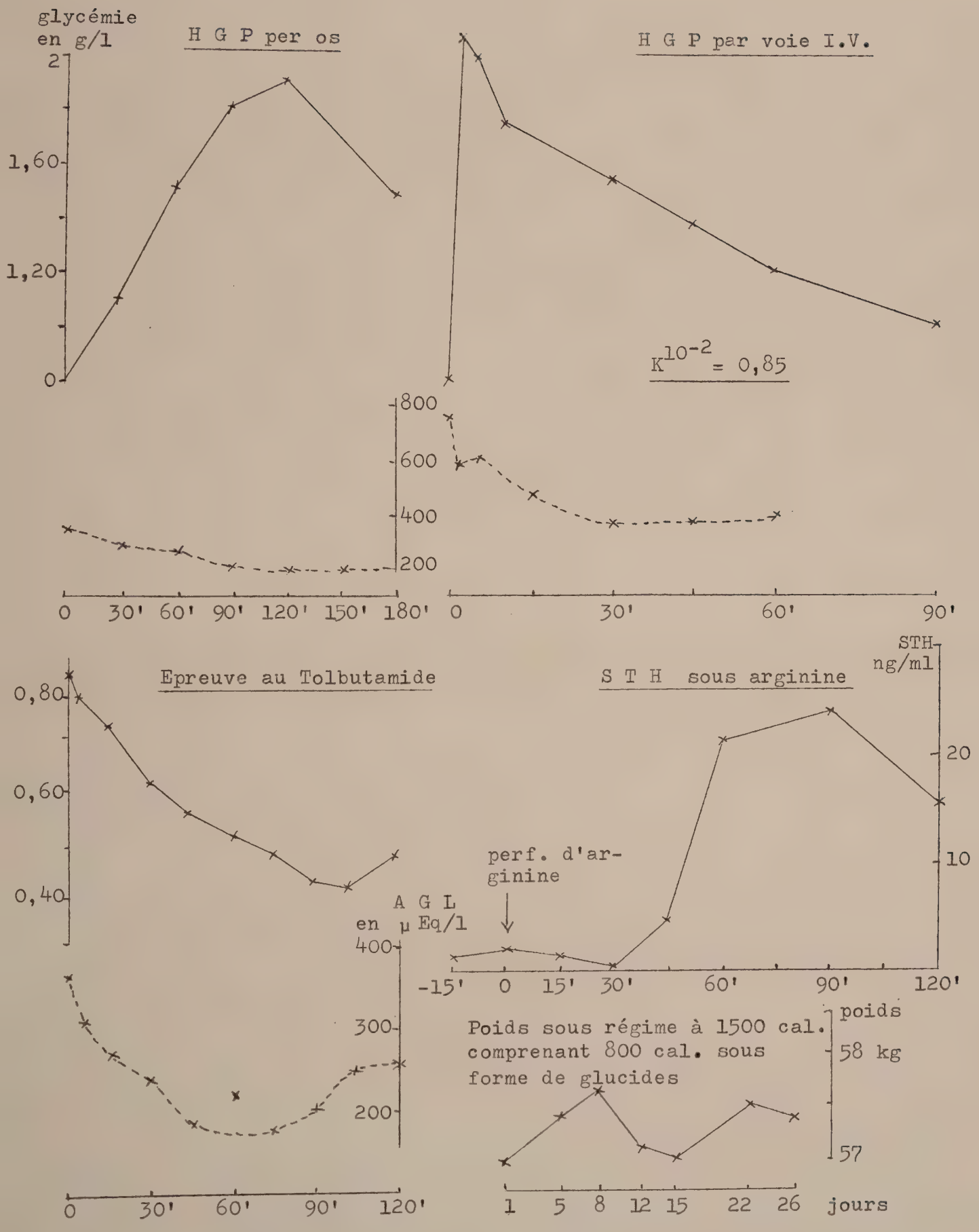
temps en min.	avant	5	15	30	45
glucose	0,83	0,77	0,72	0,61	0,55
A.G.L.µEq/l	370	310	270	240	185

temps en min.	60	75	90	105	120
glucose g/l	0,51	0,48	0,42	0,42	0,47
A.G.L.µEq/l	235	180	200	255	260

4/ Dosage de la STH sous arginine, le 24-2-70 (Dr FRANCHIMONT) :

temps en min.	- 15	T	15	30
STH en ng/ml	1,2	2,1	1,5	0,6

temps en min.	45	60	90	120
STH en ng/ml	4,5	21,9	24	15,6


glycémie en g/l
H G P per os
2
1,60
1,20
0
0 30' 60' 90' 120' 150' 180'
H G P par voie I.V.
$K^{10-2} = 0,85$
800
600
400
200
0 30' 60' 90'
Epreuve au Tolbutamide
0,80
0,60
0,40
A G L en µ Eq/l
400
300
200
0 30' 60' 90' 120'
S T H sous arginine
STH ng/ml
20
10
perf. d'arginine
-15' 0 15' 30' 60' 90' 120'
Poids sous régime à 1500 cal. comprenant 800 cal. sous forme de glucides
poids
58 kg
57
1 5 8 12 15 22 26 jours

VII - Résultats :

1/ Epreuves statiques :

Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales - mais apparition au cours de l'hospitalisation d'une infection urinaire à colibacille. Au point de vue endocrinien, le taux des 17 céto et des 17 OH corticoïdes est bas, de même que la cortisolémie, mais le cortisol est mobilisé normalement sous synachtène. Le réflexogramme achiléen est normal.

- Les γ globulines sont un peu augmentées à 21 %.
- Le bilan hépatique est normal.
- Le bilan lipidique montre des triglycérides non augmentées, un cholestérol plutôt bas à 1,60 g/l. L'électrophorèse des lipoprotéines du sérum est normale : il existe des traces de pré β lipoprotéines sans signification pathologique.
- Les glycémies à jeun sont trouvées élevées à deux reprises : une fois à 1,92 g, une fois à 1,50 g.

2/ Les épreuves dynamiques.

- L'HGP per os est de type franchement diabétique avec une montée à 1,90/l à la cent vingtième minute et une flèche de 1,09 par rapport au niveau de base.

- L'HGP par voie intra-veineuse traduit un coefficient d'utilisation du glucose franchement abaissé à o,85, 10^{-2}, la normale pour l'âge et le sexe correspondant à 1,74 (CONARD).

Pendant ces tests, les taux d'AGL initialement normaux ou même plutôt bas (200 µEq/l) semblent en corrélation avec les variations glycémiques.

- L'épreuve au Tolbutamide intraveineux donne une chute normale de la glycémie à 50 % du taux de base mais retardée à 90 minutes, accompagnée d'une chute des acides libres maximum à la 60ème minute et correspondant à 50 % de leur taux initial.

- Le taux de base de la STH est plutôt bas : 2,1 ng/ml (normale pour homme ou femme réglée : 4,6 ng/ml), sa montée sous perfusion d'arginine est retardée, elle ne commence qu'à la 45ème minute, mais le pic de 20 ng/ml supérieur au taux de base obtenu à 90 minutes est satisfaisant.

En conclusion.

Ce cas n° 4 qui présente une lipodystrophie localisée a pour grand intérêt de ne pas comporter uniquement des troubles morphologiques, mais de s'accompagner de diabète.

Il est certes possible qu'il ne s'agisse là que d'une coïncidence, mais cependant il est plus vraisemblable qu'il y ait corrélation et que ce cas s'inscrive dans les formes de transition plusieurs fois décrites dans la littérature entre lipodystrophie localisée sans anomalie métabolique et lipodystrophie diffuse avec anomalies glucido-lipidiques :

- tels les 2 cas rapportés par MURRAY (cité par H. SALTIEL) :

1) lipodystrophie faciale installée à l'âge de 25 ans, étendue en deux ans aux membres supérieurs et au thorax, et compliquée à 51 ans de diabète et d'hépatomégalie ;

2) apparition à l'âge de 8 ans d'une lipodystrophie qui se limite à la partie supérieure du corps et découverte à 36 ans d'une importante

hépatomégalie avec troubles de glycorégulation (HGP de type franchement diabétique).

- Tel le cas de AARSETH (cité par H. SALTIEL).

Lipodystrophie partielle installée peu de temps après la puberté, complétée de diabète non cétosique à l'âge de 50 ans, puis d'hyperlipémie avec hépatomégalie et cirrhose à la biopsie à l'âge de 62 ans.

- Telle l'observation plus récente de STEINBERG et GWINUP : lipodystrophie partielle commencée à l'âge de 7 ans et atteignant en une année environ la face, les bras, le tronc et la face antérieure des cuisses. Découverte à l'âge de 36 ans d'une hépatomégalie importante, d'une hypertriglycéridémie modérée et d'une diminution de la tolérance au glucose accompagnée de taux élevés d'insuline.

A la lumière de ces formes, il n'est pas exclu que la symptomatologie métabolique actuellement limitée à un diabète dans cette observation, puisse ultérieurement se compléter.

°°°

Les observations de lipodystrophie partielle qui viennent d'être exposées présentent certaines particularités qu'il est intéressant de souligner.

Observation n° 1 - Fonte du tissu adipeux limitée à la face chez une enfant de onze ans, trois ans après le début. La durée moyenne d'extension de la lipoatrophie varie de 18 mois à 6 ans (POLEY et STICKLER). Cette lipoatrophie peut donc encore s'étendre et aboutir dans quelques années à une forme typique ou bien rester tout au long de son évolution limitée à la face.

Observation n° 2 - Jeune fille de 21 ans atteinte d'un syndrome de BARRAQUER-SIMONS typique avec limite entre zone atrophique et hypertrophique située au creux inguinaux et qui a débuté à l'âge de 3 ans par une anorexie.

Observation n° 3 - Femme de 30 ans qui présente une lipodystrophie partielle typique constituée en quelques mois à l'âge de 7 ans sans facteur déclenchant. Existence actuelle d'une hépatomégalie radiologique (abaissement de l'angle colique droit) et d'une spinabifida de S_1. Absence de manifestations rénales, UIV normale (très légère hypotonie des voies excrétrices). Il n'y a pas d'hyperlipémie mais la courbe d'hyperglycémie provoquée per os est à la limite de la normale.

Observation n° 4 - Femme de 52 ans présentant un syndrome de BARRAQUER-SIMONS particulièrement typique qui a débuté à l'âge de 7 ans et dont l'obésité véritablement monstrueuse des fesses et des cuisses s'est accentuée nettement depuis l'âge de 49 ans. Existence d'une hypotension orthostatique modérée et d'un hémispasme facial essentiel. Infection urinaire récente mais épreuves fonctionnelles rénales normales. Enfin, comme on l'a dit précédemment, cette observation a pour grand intérêt de comporter un diabète franc et de pouvoir ainsi très probablement s'inscrire dans les formes de transition entre lipodystrophie localisée sans anomalies métaboliques et lipodystrophie diffuse avec anomalies glucido-lipidiques.

-:-

III - LE SYNDROME DE BARRAQUER-SIMONS

A/ Définition - Historique.

Le syndrome de BARRAQUER-SIMONS est une affection rare. Les critères utilisés par SIMONS en 1911 pour définir la "lipodystrophie progressive" sont ceux qui servent encore actuellement à la sélection des observations. Il s'agit d'une perte progressive ou d'une disparition du tissu graisseux sous-cutané intéressant la face et ultérieurement le cou, le tronc, l'extrémité des membres ou l'ensemble. Mais c'est en 1935 que le terme de syndrome de BARRAQUER-SIMONS a été employé par BARRAQUER-FERRE pour désigner un syndrome pratiquement exclusivement réservé aux femmes, de lipodystrophie de la moitié supérieure du corps contrastant avec une accumulation de tissu graisseux aux hanches, aux cuisses ou sur l'ensemble du segment inférieur.

Ainsi défini, le syndrome de BARRAQUER-SIMONS semble s'opposer à la lipodystrophie totale ou diabète lipoatrophique, beaucoup plus rare, voire exceptionnel : si le syndrome de BARRAQUER-SIMONS cause essentiellement un préjudice esthétique, la lipodystrophie généralisée associe à la disparition complète du tissu adipeux, d'importantes manifestations : hépatosplénomégalie, hyperlipémie, diabète non acidosique et insulino-résistant, accélération sans prolongation de la croissance quand la lipoatrophie lui est contemporaine (H. SALTIEL).

En fait, des manifestations rénales sont communes aux deux formes, et les troubles métaboliques du diabète lipoatrophique peuvent être retrouvés isolés ou à un moindre degré dans la lipodystrophie partielle.

Parallèlement l'analyse de cas familiaux, l'existence de formes de passage indiscutable et de formes intermédiaires entre lipodystrophie partielle et totale, a fait envisager que très probablement : "la lipoatrophie est une maladie génétique à transmission autosomique récessive dont le phénotype varie de la lipoatrophie localisée sans manifestations viscérales à la lipoatrophie diffuse de type diabétogène" (H. SALTIEL).

La maladie de BARRAQUER-SIMONS est donc envisagée actuellement en fonction de ses manifestations rénales, et de la possibilité même très tardive de généralisation ou de complications métaboliques isolées. Ces dernières possibilités sont rares mais très intéressantes car elles constituent les formes de passage ou intermédiaires de la maladie.

La lipodystrophie partielle semble connue depuis longtemps. D'après l'étude d'AMELINE et QUERCY, le pharaon Aménophis IV en aurait été atteint.

Il semble que MORGANI ait été le premier à donner une description assez exacte de la morphologie du syndrome, et OSLER en 1895 signalait un cas analogue. Cependant la première étude de cette affection est due à l'américain MITCHELL en 1885. Ensuite les aspects cliniques ont été décrits par SHAW (1905), BARRAQUER-ROVIRALTA (1907), CHAMPBELL (1907), PIC et GARDERE (1909).

Le caractère progressif dans le temps et dans la localisation de la lipodystrophie a été mis

en évidence par SIMONS en 1911, puis confirmé par de nombreux auteurs les années suivantes : HUSLER (1914), CHRISTIANSEN (1922), PERUTZ (1932), CAPPER (1932 GRANZOW (1934).

A cette époque de nombreux cas ont été rapportés : WEBER (1917), BOISSONAS (1919), SMITH (1921), MARANON (1920), BABONNEIX (1924), COATES (1926), GAREISO (1931).

En 1935, BARRAQUER FERRE définissent le syndrome de BARRAQUER-SIMONS chez la femme. A cette époque, en effet, ils n'avaient eux-mêmes observé aucun cas masculin. Le premier cas de la sorte serait dû à HUSLER en 1914 (cité par SANDMANN).

J. DECOURT, GUILLEMIN et DEMANGE étudient ce syndrome l'année suivante à propos de deux cas. Une première revue générale est due à SANDMANN en 1952, puis JONES en 1956. En 1960, LANGHOF et ZABEL montrent que les homotransplants cutanés suivent le sort de la région où ils sont greffés, faisant apparaître le rôle probable de facteurs locaux dans la pathogénie de la lipodystrophie. En 1963, POLEY et STICKLER publient une étude de 50 cas, collectés à la clinique Mayo entre 1922 et 1959. En 1964, SENIOR et GELLIS comptent 25 cas personnels et analysent en tout 77 cas publiés depuis 1930. L'année suivante, J.L. de GENNES et H. SALTIEL dans une étude des maigreurs lipodystrophiques mettent l'accent non seulement sur l'apparentement entre lipodystrophie partielle et totale mais sur leur très probable transmission génétique. En 1965, JEUNE et Coll. soulignent la fréquence de l'association lipodystrophie-néphropathie, GELLIS, GREEN, WALKER étant les premiers à l'avoir évoquée en 1958. Depuis, un certain nombre d'observations ont été publiées, OPPERMANN (1965), BREZINA et RUZICA (1966), VERGER (1967),

TABUENTA OLIVER (1967), STEINBERG-GWINUP (1967), LAJOUANINE (1968).

B/ Aspect clinique.

La lipodystrophie progressive se présente cliniquement de façon univoque, l'aspect du visage est généralement suffisamment caractéristique pour que le diagnostic soit évoqué d'emblée. La disparition des boules de Bichat accentuant les saillies osseuses du front, des pommettes et des massifs dentaires, donne à la face son aspect cadavérique.

1) Mode de début.

La lipodystrophie débute le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence : 84 % des enfants sont atteints avant l'âge de 16 ans (POLEY-STICKLER). L'âge de début se situe entre 5 et 15 ans mais peut s'étendre de 1 à 40 ans (SENIOR et GELLIS), n'ayant jamais dépassé l'âge de 10 ans chez les garçons. La prédominance féminine est très importante et a été soulignée dès les premières observations (CHRISTIANSEN, 1922). Ultérieurement, dans des séries plus importantes, la répartition atteint sur 77 cas, 4 pour 1 (SENIOR et GELLIS) sur 50 cas, 2,8 pour 1 (POLEY et STICKLER).

Dans la conception autosomique de la maladie où la lipodystrophie partielle représente une forme hétérozygote au même titre d'hyperglycémie et diabète, le sexe féminin pourrait favoriser l'expression sous un mode lipoatrophique (75 à 80 %), alors que le sexe masculin favoriserait une anomalie plus sévère, voire comme le suggère l'extrême précocité de la maladie dans ce sexe, une tare léthale dans les premiers mois ou in utero (de GENNES et SALTIEL).

Simultanément ou précédant de peu l'installation de la lipoatrophie ont été retrouvés : un traumatisme (PERUTZ), des troubles psycho-affectifs (VERGER), une anorexie (BREZINA et RUZICA), une grossesse (JONES, WARIN et INGRAM), des manifestations infectieuses : amygdalectomie, infection streptococcique, fièvre thypoïde, coqueluche. Surtout des affections virales, grippe, oreillons, varicelle, rougeole, avant 16 ans (POLEY-STICKLER), hépatite virale (HORNICK). Enfin des gonflements cutanés et un oedème généralisé (SINGH) ont été rapportés, mais aucune relation directe n'a été établie entre ces faits et l'installation de la lipoatrophie.

La lipodystrophie commence le plus souvent à la face, elle peut s'y limiter (19 fois sur 47, POLEY-STICKLER), mais dans la plupart des cas (28 sur 47 - POLEY-STICKLER) elle gagne les autres territoires de la partie supérieure du corps, cou, épaules, bras, tronc.

2) Evolution.

La progression de l'atteinte est lente, elle s'étale entre 18 mois et 6 ans (POLEY-STICKLER). Dans un cas, un lipôme sous-cutané à l'un des bras a été respecté lors de l'amaigrissement des parties supérieures du tronc (CHRISTIANSEN).

Ultérieurement, le processus semble se stabiliser : la malade de la description originale de SIMONS a été revue 47 ans plus tard par LANGHOF et ZABEL : aucune progression n'a été mise en évidence. Sur 37 malades suivis, dont 57 % pendant 10 ans et plus, chez tous les hommes le processus est resté stationnaire et sur les 22 femmes, 3 ont une aggravation secondaire de la face et l'une d'elles une progression de l'atteinte aux épaules et aux bras pendant plus de dix ans (POLEY et STICKLER).

3) Répartition :

- dans sa répartition habituelle, la lipodystrophie partielle respecte par définition la partie inférieure du corps, et l'accumulation de graisse au niveau des hanches et des cuisses n'a été observée que chez les femmes et toujours après la puberté (POLEY et STICKLER). La limite entre les deux zones est généralement horizontale au niveau de la ligne bi-iliaque.

- variantes topographiques : dans certains cas la lipodystrophie n'a pas affecté de façon symétrique le segment supérieur du corps en commençant par la face mais n'a touché qu'un seul côté ou s'est localisée d'emblée à d'autres régions parfois même en respectant la face. Cinq cas féminins d'hémilipoatrophie faciale dont 4 affectant le côté droit sont rapportés (POLEY-STICKLER).

On trouve par ailleurs (KEIZER) des formes latéralisées dépassant la face, des lipodystrophies des extrémités inférieures (BIGLER), une lipodystrophie localisée aux quatre membres (PATTON).

Ces dernières formes sont peut-être à rapprocher du cas plus récent (POLEY-STICKLER, 1964), chez une fille de 2 ans, au décours de la rougeole, qui montre un amaigrissement commençant aux deux bras et se poursuivant aux deux jambes jusqu'aux creux inguinaux. De même celui de TAYLOR et HONEYCUTT en 1961, qui ayant commencé à la fesse droite chez une enfant de 3 ans et demi, s'est étendu à tout le membre inférieur en une année et sans aucun autre symptôme (la confirmation histologique de la lipoatrophie isolée a été apportée par biopsie).

Qu'il s'agisse d'une forme habituelle ou d'une variante topographique, la limite entre

les deux zones normales et atrophiques est toujours très nette : le pli cutané y change brutalement d'épaisseur. Mais surtout, cette ligne de démarcation suit la jonction entre deux dermatomes (STEINBERG et GWINUP). Ce caractère, mis en évidence par le cas que rapportent les auteurs - la ligne de démarcation y suit exactement la jonction entre les dermatomes L2 et L3 - est corroboré par l'analyse des territoires atteints dans certains cas de la littérature à topographie inhabituelle. Enfin dans la forme classique, la limite circulaire-horizontale au niveau de la ligne bi-iliaque est conforme à la distribution radiculaire de ce territoire (STEINBERG et GWINUP).

4/ Signes associés.

Si l'émaciation de la partie supérieure du corps constitue l'essentiel de la symptomatologie du syndrome de BARRAQUER et SIMONS, les travaux de ces dernières années ont mis l'accent sur les signes associés. Ce sont d'ailleurs ces manifestations qui ont donné un regain d'intérêt à la maladie. Elles sont de 3 sortes : rénales, qui par leur gravité ont un véritable caractère pronostic, neurologiques les plus anciennement décrites, métaboliques dont l'importance a été récemment mise en évidence.

Les complications rénales.

a) Fréquence :

C'est en 1958 que l'attention a été attirée sur l'association lipodystrophie-néphropathie (GELLIS, GREEN et WALKER), sur 12 cas revus, 7 avaient des manifestations rénales, dont 4 une maladie rénale chronique, et 3 morts d'insuffisance rénale.

En 1963, sur une série de 37 malades suivis plus de dix ans, il y avait 7 atteintes rénales, soit plus de 1/5 (POLEY et STICKLER).

En 1964, sur 77 cas incluant les précédents 14, 6 garçons et 8 filles ont un désordre rénal (SENIOR et GELLIS).

En 1965, une étude complète des manifestations rénales dans la lipodystrophie progressive relève sur 200 cas, 44 néphropathies, soit 22 % (JEUNE et COLL)

Enfin en 1968, sur 229 observations connues 49 atteintes rénales sont colligées (LAJOUANINE et COLL).

b) Date d'apparition :

Le plus souvent la néphropathie est contemporaine de l'installation de la lipoatrophie ou apparaît dans un délai proche (5 ans). Cependant dans quelques cas l'atteinte rénale a précédé la lipoatrophie (JEUNE et COLL).

c) Nature des complications rénales.

Cliniquement leurs expressions sont très variées, et sur 44 néphropathies de la lipodystrophie progressive étudiées (JEUNE et COLL), sont trouvés :

- 8 insuffisances rénales avec azotémie élevée d'évolution fatale ;
- 10 épisodes appelés "néphrite" ou "glomérulonéphrite" dont 4 ont laissé persister une albuminurie séquellaire, 2 ont évolué sur un mode prolongé plusieurs années ou mois, un a été suivi d'HTA plusieurs années après et 3 d'évolution inconnue dont une semble avoir guéri ;
- 6 pyélonéphrites ;
- 3 syndromes néphrotiques ;

- 3 hypertensions avec albuminurie ;
- 10 anomalies urinaires isolées (hématurie isolée ou associée à une albuminurie) ;
- enfin 4 cas isolés comprenant : 1 néphrite de purpura rhumatoïde et 1 néphrite en cours de grossesse, 1 urée à 0,40, des signes histologiques isolés.

Anatomiquement une hypertrophie rénale a été retrouvée plusieurs fois, deux fois lors de l'autopsie de malades décédés en insuffisance rénale (SENIOR et GELLIS), mais la présence de reins cliniquement palpables n'est signalée que dans des cas de lipodystrophie totale.

L'anomalie morphologique la plus fréquemment retrouvée (et sans doute recherchée) est la dilatation des cavités pyélo-urétérales d'importance variable mais généralement modérée. Elle a été observée 7 fois sur 14 UIV pratiquées, dont une atonie des voies excrétrices et une hydronéphrose unilatérale droite (JEUNE et COLL).

Au point de vue histologique, en 1968, on comptait 10 études histologiques dont 5 sur matériel d'autopsie (LAJOUANINE et COLL). Il s'agit toujours de lésions glomérulaires mais ces lésions n'ont pas de caractère nettement spécifique, dans 3 cas au moins des lésions de glomérulite membrano-proliférative ont été retrouvées. Il y a toujours une nette discordance entre les signes révélateurs et la gravité des lésions retrouvées à la biopsie (LAJOUANINE et COLL).

d) Rapport entre lipodystrophie et néphropathie.

Si dans quelques cas un facteur déclenchant a été retrouvé : purpura rhumatoïde, angine non streptococcique, diphtérie, grippe, voire élé-

vation modérée (940 U) des antistreptolysines lors de l'épisode initial de glomérulite (LAJOUANINE) d'autres arguments ont fait envisager l'existence d'un rapport lipodystrophie-néphropathie (JEUNE et COLL), ce sont :

- la fréquence globale des néphropathies (1/5) rencontrées chez des sujets plutôt jeunes ;
- la précession habituelle de la lipodystrophie sur la néphropathie.

En tout cas si ce lien existe, aucune des diverses hypothèses pathogéniques formulées (possibilité d'anticorps dirigés à la fois contre le tissu adipeux et le rein évoquée par SENIOR et GELLIS) n'a pu être prouvée actuellement (JEUNE et COLL).

Les complications rénales apparaissent donc aujourd'hui au premier plan dans la lipodystrophie et doivent faire l'objet d'une surveillance régulière étant donné leur gravité surtout chez les sujets jeunes.

Les manifestations nerveuses.

Les manifestations nerveuses sont fréquentes et leur rôle pathogénique possible dans la répartition de la lipoatrophie leur a initialement déjà donné de l'importance : SIMONS faisait de la lipodystrophie une "trophonévrose" et BARRAQUER l'attribuait à un dysfonctionnement du système nerveux sympathique. Plus récemment, il est apparu que dans la lipodystrophie la ligne de démarcation entre les régions normales et celles qui sont privées de graisse suit toujours la jonction entre deux dermatomes (STEINBERG et GWINUP).

Ces manifestations sont de trois ordres : neurovégétatives, psychiques, lésionnelles (qui

traduisent une atteinte du système nerveux central) :

a/ Les désordres neurovégétatifs sont les plus fréquents (50 % des cas selon GLATZEL, cité par SANDMANN). Certains ont une distribution segmentaire périphérique : analgésie des avant-bras, altération de l'activité sudoripare, intenses douleurs sympathalgiques, décoloration et refroidissement des extrémités, paresthésie faciale associée d'intenses douleurs, syndrome de RAYNAUD (POLEY et STICKLER).

On y rattache des troubles digestifs, épisodes d'anorexie, de diarrhée ou de constipation sans lésions radiologiques organiques (BARRAQUER-FERRE).

b/ Les troubles psychiques sont fréquemment inclus dans le cadre de cette dystonie neurovégétative.

Un changement "de caractère" a presque toujours été noté. L'installation de la lipoatrophie s'accompagne fréquemment de manifestations dépressives, anxiété, phobies, sentiment d'infériorité, tics (BARRAQUER-FERRE, OPPERMANN, WARIN et INGRAM) et bien que ces troubles soient peut-être insuffisamment expliqués par la disgrâce physique (de GENNES et SALTIEL) ils motivent bien souvent le traitement à visée esthétique. La malade opérée par REGNAULT et ALFARO à l'âge de 34 ans était en dépression morale continuelle et n'avait plus aucune vie sociale.

c/ Des manifestations plus importantes traduisent de véritables lésions du système nerveux central (10 cas sur 77 de SENIOR et GELLIS) : dans quelques cas un épisode encéphalitique a pu précéder la lipoatrophie (SHIRREN), et même être rendu responsable d'hémilipoatrophie (CAPPER cité par POLEY et STICKLER).

Ces manifestations comprennent :

1) des anomalies EEG surtout à type d'ondes lentes non spécifiques (WARIN et INGRAM-OPPERMANN) ;

2) Un grand mal épileptique rapporté au moins 5 fois (WARIN-SAHAWI-SENIOR et GELLIS-POLEY-STICKLER, WEBER et ROTH). Des hallucinations visuelles de type non précisé chez une enfant de 8 ans (POLEY et STICKLER) ;

3) Un déficit intellectuel parfois important : sur 10 malades avec manifestations neurologiques de SENIOR et GELLIS, 7 ont un retard mental dont 3 nécessitent le placement en maison spécialisée.

4) Des anomalies de l'encéphalographie gazeuse (2 sur 10 de SENIOR et GELLIS) à type de dilatation ventriculaire modérée, asymétrie des ventricules latéraux (OPPERMANN).

5) Enfin ont été retrouvés : un nystagmus rotatoire (LANGHOF et ZABEL), des mouvements choréoathétosiques (OPPERMANN et PESTER), des surdités de perception (SENIOR et GELLIS). Une surdité de transmission à type d'otosclérose est rapportée par plusieurs auteurs (SHIRREN), elle est retrouvée plusieurs fois dans la famille d'un malade lipodystrophique (KEIZER) ainsi qu'une dysplasie ectodermale consistant en chute précoce des dents par caries, aboutissant à une édentation dès le jeune âge.

De même l'association à des kystes osseux a été signalée (SHIRREN).

Ces manifestations sont à rapprocher des troubles cutanés associés (par définition dans les zones lipoatrophiques la peau ne subit

pas de modifications majeures, et en particulier n'est le siège d'aucune atrophie ectodermique). Un aspect mince, gras, avec acnée et comédons a été retrouvé au visage (KEIZER), une hypertrichose est parfois présente aux membres. Plus caractéristique que l'aspect bouclé des cheveux quelquefois rapporté est l'association dans un cas à une alopécie cicatricielle type pseudo-pelade de BROCQ (WEBER et ROTH).

Enfin l'existence d'une pigmentation cutanée sous formes de taches brunes respectant la région orbitaire (SHIRREN) voire comme dans le cas exposé plus loin, un chloasma très intense persistant 8 mois après l'accouchement, laisse déjà évoquer des perturbations endocriniennes.

Cependant le développement génital est généralement normal, des grossesses ont été observées, ainsi qu'un allaitement satisfaisant (comme dans les cas cités précédemment). Seuls ont été notés avec une certaine fréquence des troubles des règles (une malade de SHIRREN a été réglée à 14 ans et la malade de la description initiale de SIMONS commençait sa ménopause à 38 ans) ; il peut s'agir d'hyperménorrhée (28/8-10 pour une malade de SHIRREN), mais une aménorrhée a été assez fréquemment observée (32 cas d'anomalies menstruelles dont 9 aménorrhées sur 70 malades dans une statistique de MARINONI citée par SALTIEL). Cette aménorrhée ou spanioménorrhée serait d'origine psychogène ou aménorrhée "du miroir".

Les manifestations métaboliques.

Les complications métaboliques de la lipodystrophie partielle sont plus rares, mais

leur recherche est d'un grand intérêt :

- l'hépatomégalie est retrouvée dans quelques cas 3 fois sur 25 (SENIOR et GELLIS).

Les contrôles biopsiques pratiqués montrent qu'elle traduit la surcharge graisseuse du foie. Cependant chez 4 malades avec une hépatomégalie de 2 travers de doigts, et une consistance dure dans 2 cas, la biopsie hépatique faite 3 fois ne montre qu'une foie seulement la surcharge graisseuse. Les malades de cette série étaient d'un âge inférieur à 10 ans (OPPERMANN et PESTER). De même dans le cas de STEINBERG et GWINUP qui associe chez une femme de 26 ans une lipodystrophie avec hépatomégalie franche, hypertriglycéridémie modérée et troubles de glycorégulation, la biopsie hépatique est normale.

- L'hypertrophie musculaire est moins apparente que dans la lipodystrophie totale, cependant un certain aspect athlétique est manifeste dans les territoires lipoatrophiques.

A ces deux signes s'ajoutent les troubles métaboliques proprement dits : le diabète, l'hyperlipémie, l'augmentation du métabolisme basal.

- L'augmentation du métabolisme basal semble, au moins en partie, expliquée par son mode d'expression (consommation d'oxygène rapportée à la surface corporelle) qui devient inadéquat du fait de la déperdition de la masse adipeuse. Les tests d'exploration spécifique de la fonction thyroïdienne (fixation d'I 131, iode protidique, test de HAMOLSKI) sont toujours restés normaux (J.L. de GENNES et H. SALTIEL).

- Le diabète est fréquent, tardif, il apparaît

parfois très longtemps après l'installation de la lipoatrophie. Il s'agit d'un diabète non cétosique insulino-résistant avec hyperinsulinisme et qui ne s'accompagnerait pas de manifestations dégénératives (J.L. de GENNES et H. SALTIEL).

- L'hyperlipémie peut être isolée ou associée aux autres troubles métaboliques. C'est une hypertriglycéridémie mixte sensible au régime sans graisses et aux hydrates de carbone (J.L. de GENNES et H. SALTIEL).

En tout cas, lorsqu'ils sont retrouvés, ces troubles métaboliques sont d'intensité modérée, voire dissociés. Leur apparition est tardive et accompagne dans certains cas une généralisation de la lipoatrophie.

En conclusion :

Le cadre clinique de la lipodystrophie partielle est bien précisé. Les biopsies des zones atteintes montrent constamment la disparition totale, isolée des lobules adipeux (ou plus précisément, au microscope électronique, des dépôts lipidiques de l'adipocyte qui est lui-même conservé), sans réaction cellulaire inflammatoire, sans lésions atrophiques, derme et épiderme étant normaux (STEINBERG et GWINUP).

La synthèse des lipides dans les zones lipoatrophiques est presque nulle et les transplants graisseux suivent le sort des régions qui les reçoivent (LANGHOF et ZABEL).

Au point de vue biochimique, la composition en acides gras des réserves lipidiques est la même dans les régions dystrophiques ou normales. Mais il existe une augmentation des acides gras à courte chaîne (inférieur à 16 C) dans

les triglycérides circulants, indépendamment du régime (de LEO, IACONO G, CACCIA PERUFINI et GUALA).

La distribution radiculaire de la lipoatrophie a récemment été mise en évidence (STEINBERG-GWINUP). Le rôle du système nerveux apparaît prépondérant dans la génèse de la fonte graisseuse, mais la nature exacte de ce rôle n'a pu encore être précisée. Il semble exister dans les zones atteintes une hyperactivité d'ordre sympathique que traduit l'augmentation de la sudation et de sa teneur en Cl^+ et en Na^+ dans les régions dystrophiques par rapport aux régions normales. Cependant les taux de sécrétion des catécholamines recherchés ont été trouvés normaux. Il pourrait donc s'agir d'un métabolisme ou d'une fixation anormale de ces hormones sur le site récepteur de la cellule graisseuse (STEINBERG et GWINUP).

Un peptide lipolytique a été mis en évidence dans l'urine de certains patients qui ont un diabète lipoatrophique (LAWRENCE et LOUIS), mais il est impossible actuellement d'attribuer à ce facteur un rôle étiologique et il n'est peut-être qu'une manifestation secondaire de la lipolyse ou de la déplétion des réservoirs graisseux (STEINBERG et GWINUP).

Les troubles métaboliques peuvent être en partie la conséquence directe de la lipoatrophie (J.L. de GENNES et H. SALTIEL). Cependant leur expression isolée (diabète, hyperlipémie) peut représenter une forme latente de la maladie et doit être recherchée dans les familles des lipodystrophiques.

La conception génétique de la maladie est en effet fort probable et la lipodystrophie semble pouvoir être considérée comme une forme incomplète de diabète lipoatrophique (SALTIEL).

IV - RAPPEL SUR LA NATURE ET LE FONCTIONNEMENT DU TISSU ADIPEUX

1/ Origine et constitution du tissu graisseux.

Le tissu cellulaire sous-cutané ou hypoderme est une couche fibro graisseuse étendue presque uniformément sur la surface corporelle entre le derme et l'épiderme, relativement souple et le fascia profond, relativement rigide.

a) Origine : Vers le cent quarantième jour de la vie foetale, le lipoblaste, première cellule contenant de la graisse, apparaît. Issu du mésenchyme embryonnaire primitif pluripotentiel, il est en relation étroite avec le développement des vaisseaux sanguins formant des "ébauches lentiformes" nettement séparées du tissu conjonctif. Cette graisse sous-cutanée apparaît d'abord dans la région pelvienne. Chez le foetus d'une vingtaine de centimètres le pannicule adipeux se répartit en deux régions, de façon symétrique : l'une haute, cervico-scapulaire, l'autre basse, inguino-trochantérienne et fessière. A la naissance la graisse sous-cutanée est distribuée presque uniformément.

Le lipoblaste donne naissance au lipocyte mature (apparemment incapable de division mitotique), grande cellule sphérique d'environ

120 µ contenant une large vacuole unique laissant seulement la place à une mince couronne cytoplasmique et à un noyau bosselé, excentré. Cette cellule uniloculaire caractéristique de la graisse blanche s'oppose à la cellule du tissu adipeux brun contenant de multiples gouttes graisseuses plus petites, ainsi qu'une bande de cytoplasme plus importante et donc appelée multiloculaire. En fait, le tissu adipeux brun essentiellement retrouvé chez les rongeurs et les hibernants dans certaines zones, montre à la périphérie des lobules des aspects qui évoquent le passage à la graisse blanche. Chez le foetus, une graisse multiloculaire, analogue à la graisse brune est retrouvée au cou et à la partie supérieure du thorax.

A l'âge adulte, si toute la graisse d'un individu soumis à un régime normal semble être de variété uniloculaire, les états cachectisants ou la famine entraînent l'apparition de graisse multiloculaire indistingable de la graisse brune typique et qui se localise dans les régions où se trouve normalement ce tissu adipeux chez les rongeurs.

C'est ainsi que l'on oppose chez l'homme la graisse de formation secondaire qui apparaît dans les derniers mois de la vie foetale et après la naissance, d'emblée uniloculaire, à la graisse de formation primaire, de localisation bien déterminée (périrénale, péripharyngienne, génitale, la boule de Bichat ayant une origine mixte), qui de multiloculaire au début de son évolution, devient uniloculaire et finalement indistingable de la graisse de formation secondaire.

Enfin deux types de lipomes apparaissent chez l'homme, les uns ressemblent au tissu adipeux

ordinaire, les autres au tissu adipeux brun (hibernomes de Merkel).

Ces constatations suggèrent que les deux types de tissus adipeux sont présents chez l'homme et que dans les conditions nutritionnelles normales les vacuoles des cellules multiloculaires sont coalescentes faisant disparaître la distinction morphologique fondamentale entre les deux tissus.

En effet, il semble que le tissu adipeux brun ne soit pas seulement une forme transitionnelle du tissu adipeux ordinaire, mais bien un type distinct de tissu adipeux, car dans les espèces où il est suffisamment développé, il persiste à l'âge adulte et montre des différences importantes morphologiques et métaboliques ; il s'agit d'un tissu dont la fonction essentielle est la production de chaleur et qui a été ainsi nommé "glande d'hibernation".

Contrairement aux notions classiques le tissu adipeux n'est donc pas le résultat de la charge des fibrocytes du tissu conjonctif ordinaires en lipides ; c'est un tissu nettement individualisé embryologiquement à partir d'ébauches propres. Ultérieurement, ces cellules sont le lieu unique de stockage des graisses.

b) Constitution : L'adipocyte, unité fonctionnelle du tissu adipeux, présente autour du noyau un petit appareil de Golgi et quelques filaments mitochondriaux. Au microscope électronique, la vacuole lipidique n'est pas entourée de membrane, mais de filaments de 40 à 50 A de diamètre irradiant perpendiculairement à son contour. Ces filaments isolés ou en bottes, orientés au hasard, sont retrouvés dans d'autres endroits du cytoplasme.

Les lipocytes se groupent en lobules et chaque lobule est entouré d'un lacis conjonctif composé de fibres collagènes et de réticuline que la section montre comme des septa interlobulaires. Cette compartimentation visible à l'oeil nu est d'autant mieux individualisée que la graisse étudiée provient des sites où son rôle mécanique est plus important.

Microscopiquement, les adipocytes sont enserrés dans un lacis conjonctivo-vasculaire à mailles polygonales. En addition aux fibrocytes et aux petits vaisseaux sanguins, les septa interlobulaires contiennent des cellules périthéliales, glandulaires et réticulaires, toutes périphériques et représentatives du système réticulo endothélial.

Enfin il faut signaler la richesse relative du tissu adipeux en mastocytes (cellules mononucléées à cytoplasme basophile) importants car ils contiennent de l'héparine, co-facteur de la lipoprotéine lipase.

c) Vascularisation - innervation : La vascularisation du tissu adipeux est très importante et on l'a vu, les adipocytes se développent d'abord au voisinage de l'adventice des petits vaisseaux du conjonctif.

Ultérieurement, chaque lobule est approvisionné par son artère et deux veines. Surtout, la membrane basale de chaque capillaire est en opposition étroite (2 µ environ), avec la membrane cellulaire du lipocyte fait de grande importance, car facilite les échanges entre la cellule et le courant sanguin.

Un riche plexus lymphatique draine la graisse sous-cutanée, recevant des canaux du derme, et se draînant dans des vaisseaux qui parcourent des distances considérables dans le tissu

sous-cutané parallèlement à la surface de la peau, avant de pénétrer le fascia dermique profond et d'aboutir aux ganglions lymphatiques.

Enfin, la vascularisation du tissu adipeux brun beaucoup plus riche et d'aspect typiquement glandulaire contraste avec celle de la graisse blanche où les vaisseaux sont relativement épars.

L'innervation du tissu adipeux est aussi très riche, essentiellement faite de fibres nerveuses périvasculaires vasomotrices sympathiques. Mais des terminaisons nerveuses arrivant au contact des adipocytes ont été mises en évidence. Cette innervation de type postganglionnaire sympathique n'est peut-être pas seule en cause. Malgré l'absence d'acétylcholine, certains types de cholinestérases ont été mis en évidence dans la cellule graisseuse et les fibres du plexus périartériel. Ces cholinestérases auraient un rôle sur le métabolisme des lipides en modifiant la perméabilité membranaire aux cations.

Il existe enfin dans le tissu adipeux des fibres sensitives myélinisées reliées à des corpuscules de Paccini, ovoïdes, sensibles aux pressions ainsi qu'à des corpuscules de Ruffini, fusiformes, sensibles au chaud. Certaines de ces fibres informeraient les centres de l'état du tissu adipeux.

Le rôle de l'innervation du tissu adipeux par le système nerveux autonome est capital. Les premières observations de Boeke et Hausberger (1937) ont montré qu'il se produisait une accumulation excessive de glycogène, puis de lipides sur le flanc énervé de la souris dans les heures qui suivaient la section ner-

veuse. Pendant un jeûne intense, la région énervée retenait les lipides, alors que la région contrôle était le siège d'une déplétion graisseuse. WERTHEIMER suggère dans une série d'expériences que la mobilisation graisseuse est inhibée par l'absence d'influence trophique des nerfs sur le tissu adipeux.

In vitro, la stimulation électrique des nerfs (CORRELL, 1963) du tissu adipeux du rat et du lapin entraîne une production d'acides gras libres. La réponse de la graisse blanche est empêchée par dénervation sympathique ainsi que par les sympathicolytiques du type β bloquants.

D'après ces expériences, on peut donc conclure que le tissu adipeux a la capacité d'être un organe effecteur qui répond au système nerveux et se trouve constamment soumis à son incitation.

II/ Mesure et répartition de la masse adipeuse.

Le tissu adipeux représente environ dix kilos chez l'adulte moyen, qui sont répartis en tissu sous-cutané et tissu profond.

La masse grasse peut être estimée par la formule : masse grasse = poids corporel - masse maigre. La masse maigre étant appréciée par l'excrétion de la créatinine selon la formule de Miller et Blyth : masse maigre (kg) = 20,97 + 0,5161 U.V. (mg/h).

Actuellement, les méthodes de fractionnement corporel, utilisant les isotopes radio actifs, permettent de connaître l'importance respective des tissus gras et maigre.

Elles reposent sur la mesure de l'eau totale de l'organisme par dilution de l'eau tritiée et celle de la masse protéique par mesure du potassium radio actif échangeable. La masse maigre ainsi déduite représente la somme de l'eau totale, des protéines sèches et des minéraux osseux. La masse grasse est obtenue par différence avec le poids total. Les masses obtenues étant des masses sèches, le poids de chaque tissu est calculé en tenant compte de la répartition normale d'eau intra et extra cellulaire dans ce tissu. En fait, si la méthode de dissection isotopique donne de bons résultats, les méthodes anthropométriques, plus simples et plus rapides sont couramment employées : densimétrie, somatotypie, radiologie, ultrasons, mesure de la résistivité électrique, du pli cutané et du rapport adipo-musculaire.

Des corrélations ont été établies entre la mesure du pli cutané au compas d'épaisseur (sous scapulaire et tricipital) et la densité corporelle qui diminue proportionnellement à l'adiposité.

Plus récemment, une corrélation satisfaisante a été obtenue entre les mesures par dilution isotopique et le rapport adipo-musculaire (J. VAGUE). L'établissement de ce rapport est simple puisqu'il demande seulement la mesure de la circonférence bras-cuisse à leur racine et celle du pli cutané aux quatre points cardinaux de cette circonférence.

La mesure du pli cutané en différents points du corps et l'établissement du rapport adipo-musculaire au membre supérieur et inférieur ont permis d'étudier la répartition du tissu adipeux en fonction de l'âge et du sexe.

A la naissance, l'épaisseur du pli cutané sur le flanc est plus importante chez les filles que chez les garçons, (ce qui est considéré comme un signe sexuel secondaire ne se montrant qu'après la puberté) mais globalement la quantité de graisse est identique dans les deux sexes (J. PARIZKOVA). Ultérieurement, chez le garçon, il y a un fléchissement des valeurs moyennes entre 5 et 9 ans, mais dans l'ensemble peu de variation entre 3 et 15 ans. Chez la fille, pas d'augmentation jusqu'à 9 ans, puis accroissement plus marqué que chez les garçons du pannicule adipeux jusqu'à 13 à 15 ans (A. BALTIA - F. GEUBELLE). A l'âge adulte, les sites préférentiels s'accentuent avec le développement de la graisse dans la région du tronc chez l'homme et dans les aires mammaires, fessières, trochantériennes, fémorales chez la femme. Le rapport adipo-musculaire moyen est plus élevé chez la femme (0,55) que chez l'homme (0,20) vers 25-30 ans, l'établissement du rapport brachio-fémoral montrant une prédominance brachiale chez l'homme, fémorale chez la femme. Avec l'âge, le rapport adipo-musculaire moyen augmente progressivement jusqu'à l'amaigrissement sénile. Par extrapolation, on estime qu'en moyenne l'homme porte 14 % de graisse et la femme 23 %.

Outre l'âge et le sexe, il faut encore distinguer dans cette répartition, des aires particulières parce qu'elles participent peu à l'obésité et ne diminuent qu'en cas de famine intense ; ce sont les paumes et les plantes, le tissu adipeux de l'orbite, la graisse des régions génitales. A l'inverse les dépôts adipeux les plus importants et les plus mobiles sont situés le long des grands muscles, les vaisseaux de cette graisse provenant pour la plupart du muscle sous-jacent.

Au total, la masse graisseuse profonde semble augmenter avec l'âge, alors que le tissu adipeux sous-cutané se répartit en sites préférentiels pendant la même période, dans l'obésité comme dans la maigreur le tissu sous-cutané est touché en premier et de façon beaucoup plus importante que le tissu profond.

Enfin l'augmentation de la masse graisseuse le long des grands muscles suggère déjà le rôle métabolique important du tissu adipeux.

III/ Composition chimique.

Le tissu adipeux est composé de 85 % de corps gras et 15 % d'eau dont les 2/3 sont extra-cellulaires pour 1/3 intra-cellulaire. Un tissu fixant d'autant plus d'eau que son coefficient lipocytique est élevé (rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$).

Il contient une très faible quantité de protéines, une petite quantité de lipochromes et moins de 2 % de cholestérol. Quelques substances solubles dans les lipides sont aussi présentes, telles que les vitamines liposolubles en quantité variable et des traces de dérivés chlorurés ingérés avec le régime (eldrine-dieldrine).

Les lipides du tissu adipeux sont essentiellement des lipides simples dont 99 % de triglycérides.

Les acides gras composant ces triglycérides sont différenciés en chromatographie gazeuse et six acides gras représentent 90 % de la totalité des acides gras contenus dans le tissu adipeux : ce sont les acides myristique, palmitique, palmitoléique, stéarique, oléique, linoléique.

Comme on le voit sur le tableau suivant (d'après GANTER-SOLLES,

en gr. d'acide pour 100 g d'acides totaux

	saturés	insaturés
C 14	2,6	0,4
C 16	24,7	7,3
C 18	7,7	oléique (1) 45,8
		linoléique(2) 10
C 20		1,5

La graisse de réserve chez l'homme est constituée avant tout par des acides en C 16 et C 18 dont 50 % d'acide oléique et 10 % d'acide linoléique qui est un acide gras essentiel, non synthétisé par l'organisme. En dehors des triglycérides, les acides gras du tissu adipeux peuvent se trouver en très faible quantité sous forme de cholestérolipides et phospholipides. Une fraction des acides gras libres se trouve probablement liée aux protéines dans le cytoplasme mais la plus grande portion des FFA tissulaires doit être contenue dans la "goutte graisseuse" qui comme une phase organique extrait les FFA du cytoplasme.

Quoiqu'il en soit les acides gras libres sont à faible concentration dans le tissu adipeux (1 à 2 µ moles/g de tissu) en cas de nutrition normale, 2 ou 3 µ moles pendant le jeûne, jusqu'à 8 ou 10 µ moles au plus dans les tissus incubés avec épinéphrine. Les acides gras libres, libérés du glycérol lors de la lipolyse, représentent le fuel énergétique fourni à l'organisme par le tissu graisseux.

Le glycogène est normalement présent dans le tissu adipeux mais à un taux beaucoup plus faible que dans le muscle. La teneur en glycogène du tissu adipeux augmentant considérablement

lors de la réalimentation après jeûne. La graisse brune est plus riche en glycogène que la graisse blanche et il est possible que le glucose soit préférentiellement converti en glycogène dans le tissu adipeux brun en présence d'insuline in vitro.

La composition chimique du tissu gras est variable avec la composition en acides gras du régime, mais les lipides stockés sont toujours principalement composés d'acides gras à longue chaîne (C 16 - C 18). En effet, même après administration prolongée de triclycérides à chaîne moyenne (C 10 - C 12 - C 14), leur concentration s'élève peu dans le tissu de réserve et il semble que ce soit la concentration en acide palmitique qui se trouve augmentée dans ces conditions. Suivant les différents sites, le tissu adipeux a une composition relativement identique, il existe une petite différence entre les sites superficiels, mais dans les conditions nutritionnelles normales, une identité des sites superficiels et profonds. Les différences métaboliques, mobilisation lors du jeûne et participation à l'obésité, qui existent entre les différentes régions peuvent être dues à des variations dans la régulation nerveuse, la vascularisation ou le contrôle du débit sanguin. En effet, l'étude comparative in vitro d'aspects spécifiques du métabolisme du tissu adipeux du rat prélevé dans différents sites anatomiques (mésentère, épididyme, T. périrénal, T. sous-cutané) ne montre que peu de différences, du moins en ce qui concerne la consommation du glucose et l'effet de l'insuline sur ce processus.

Ces différences métaboliques seraient donc la conséquence de l'influence du milieu environnant la cellule adipeuse.

IV/ Lipogénèse lipolyse.

L'équilibre de la masse adipeuse résulte des actions compensées de deux systèmes. Le premier, lipogénique, tend à accumuler des triglycérides et se trouve sous la dépendance presque exclusive de l'insuline. Le deuxième, lipolytique, mobilise les acides gras libres vers les tissus où ils sont susceptibles d'être utilisés comme source d'énergie. Les actions hormonales sur ces deux systèmes vont globalement dans le même sens que l'action qu'ont ces mêmes hormones sur la glycogénèse et la glycogénolyse, ces deux formes de mise en réserve d'énergie se complétant.

Lipogénèse.

Les triglycérides de la cellule adipeuse résultent de l'estérification des acides gras par le glycérol dans la cellule adipeuse. Les acides gras libres sont donc soit synthétisés dans le cytoplasme de la cellule adipeuse, soit issus de l'hydrolyse des triglycérides circulants, soit enfin produits par la lipolyse des triglycérides intra-cellulaires et immédiatement réestérifiés.

a) Synthèse cytoplasmique des acides gras dans la cellule adipeuse :

Elle est accessoire et beaucoup moins intense que dans la cellule hépatique, siège essentiel de la liposynthèse. Elle semble utiliser les mêmes systèmes enzymatiques qu'au niveau du foie et répondre au mécanisme décrit sous le nom d'hélice de Wakil-Lynen. L'acétyl CO A fixe un CO 2 sous l'influence de l'acétyl CO A carboxylase, enzyme à biotine, pour former du malonyl CO A.

Cette réaction paraît être une étape critique de la liposynthèse, dans la mesure où elle représente un facteur limitant et constitue un système de régulation possible de cette synthèse. L'acétyl COA carboxylase est activée par l'acide citrique ; l'acide citrique est un fournisseur d'acétyl COA, la réaction est catalysée par l'enzyme de coupure du citrate. Cet enzyme représente lui aussi un facteur limitatif à la synthèse d'acides gras. Le malonyl COA se condense alors à un acyl COA en perdant son CO2, le β cétoacyl COA ainsi formé est déshydraté et l'acyl COA final a gagné deux atomes de carbone. Cette réaction, qui convertit le malonyl COA en palmitate, est catalysée par un complexe multienzymatique, la synthétase, qui comporte une protéine spécifique "l'acyl carrier protéine" (ACP) capable de réagir avec tous les intermédiaires de la séquence liposynthétique. Les microsomes, où s'effectue cette synthèse ne laissent partir dans le milieu que les acides à chaîne suffisamment longue en C 16 ou C 18. Tous les enzymes de cette synthèse utilisent le NADPH2.

La synthèse des acides gras dans la cellule adipeuse est donc directement dépendante du catabolisme du glucose dans la même cellule qui apporte :

- par la voie d'EMBDEN-MEYERHOF les acétyl COA
- par la voie des pentoses le NADPH2.

b) L'hydrolyse des triglycérides circulants et leur resynthèse en vue du stockage :

Les triglycérides circulants ont deux origines : la cellule intestinale, le foie.

- La cellule intestinale qui les a resynthétisés à partir des acides gras libres et des monoglycérides provenant de l'hydrolyse des

lipides alimentaires dans la lumière intestinale et incorporés aux chylomicrons avant leur passage dans les lymphatiques et la circulation générale.

- Le foie est un producteur très actif de triglycérides soit à partir de sa synthèse endogène d'acides gras à partir du glucose, soit à partir des acides gras d'origine alimentaire, véhiculés sous forme de chylomicrons dans la circulation générale s'il s'agit d'acides gras à chaîne longue ou allant directement au foie, sous forme libre liés à l'albumine, par la circulation portale s'il s'agit d'acides gras à chaîne courte, soit enfin à partir des acides gras du tissu adipeux mobilisés lors de la lipolyse. Les triglycérides en provenance du foie, sont véhiculés par les β lipoprotéines très légères (VLDL). Cette différence de transporteurs permet de distinguer l'origine intestinale ou hépatique des triglycérides circulants.

Hydrolyse.

Ainsi véhiculés jusqu'au contact de la cellule adipeuse, les triglycérides circulants (chylomicrons ou lipomicrons) sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase. Cet enzyme présent dans de nombreux tissus et principalement l'endothélium vasculaire, le coeur et le tissu adipeux, n'a pas d'action dans ce tissu lui-même, mais agit sur les triglycérides circulants. Son activité lipasique est bien caractérisée, elle est inhibée par le chlorure de sodium et le sulfate de protamine, mais surtout est stimulée par l'insuline, une augmentation des graisses neutres circulantes, et l'administration d'héparine.

Resynthèse.

Libérés, les acides gras pénètrent dans le cytoplasme de l'adipocyte où s'effectue la synthèse des triglycérides de réserve avant leur stockage dans la vacuole graisseuse. Le glycérophosphate nécessaire à cette synthèse ne peut être obtenu à partir du glycérol libre la cellule adipeuse manquant de glycérophosphokinase, le seul apport à ce niveau en glycérophosphate est fourni par le glucose 6.P. et dépend de l'entrée du glucose dans la cellule.

c) Facteurs qui influencent la lipogénèse et le stockage des triglycérides.

La lipogénèse est sous la dépendance exclusive de l'insuline, l'ocytocine et la prolactine ont certaines propriétés analogues à celles de l'insuline mais leur rôle semble très secondaire. L'insuline favorise la synthèse des acides gras, des triglycérides et du glycogène, et au contraire, inhibe la mobilisation des acides gras à partir du tissu adipeux. En effet, les intrications entre le catabolisme du glucose d'une part, la synthèse des acides gras et des triglycérides de l'autre ont été précédemment citées et le mécanisme d'action de l'insuline sur ces synthèses en découle. On admet actuellement que l'effet majeur de l'insuline est d'accélérer le transport transmembranaire du glucose et d'augmenter ainsi le taux du glucose 6-phosphate disponible aux deux voies cataboliques du glucose. L'insuline agit donc à la base du tronc commun de la dégradation glucidique. L'augmentation du processus de conversion du glucose en graisses est fonction de l'augmentation d'assimilation du glucose que celle-ci soit le fait de l'insuline ou d'autres agents (protamine, ions, cadmium).

En dehors de cette action, l'hormone a probablement un effet direct de diminution de libération des acides gras libres par le tissu : il s'agirait d'un effet direct et pas seulement d'une augmentation de la réestérification des acides gras en rapport avec une formation accrue de glycérophosphate secondaire à une entrée accrue de glucose. Certains acides aminés représentent un matériel utilisable dans la lipo-synthèse, l'insuline aurait là encore un effet stimulant sur ces phénomènes anaboliques. Enfin, la synthèse des acides gras a son propre système d'auto-régulation, puisque les acyls COA à longue chaîne inhibent la lipogénèse ; le palmityl COA est un puissant inhibiteur de multiples enzymes de la lipogénèse et cet effet s'oppose au caractère stimulateur de certains substrats (acétyl COA-COA-citrate).

Au total : la liposynthèse et le stockage des triglycérides, fonction métabolique propre de la cellule adipeuse sont directement liées au catabolisme du glucose. L'action essentielle de l'insuline est donc analogue à celle qu'elle représente pour les autres cellules de l'organisme. Et c'est certainement ce qui explique les résultats aléatoires de son administration à titre de cure d'engraissement chez les maigres constitutionnels et qu'à l'opposé elle stabilise efficacement la masse lipidique du "diabète maigre".

Lipolyse.

Au contraire de la lipogénèse, phénomène anabolique consommant de l'énergie et mettant en jeu de nombreux enzymes, la lipolyse est totalement indépendante de la présence du glucose ou de ses possibilités d'utilisation. La par-

faite oxygénation n'est pas non plus indispensable. L'organisme peut donc mobiliser ses graisses de réserve, même dans les pires conditions. Il faut d'emblée souligner le rôle essentiel des catécholamines sur la mobilisation des graisses, un certain nombre d'hormones n'ayant qu'un effet permissif sur ce phénomène.

a/ Mécanisme de la lipolyse.

Elle est due aux lipases intracellulaires qui catalysent la réaction

T.G. ⟶ Glycérol + A.G.L.

Ces lipases intracellulaires sont différentes de la lipoprotéine lipase. Elles sont sensibles à l'adrénaline et non à l'héparine et n'agissent que sur les triglycérides stockés dans la goutte graisseuse.

Il s'agit de triglycérides lipases hormonosensibles et de mono-glycérides lipases. Les acides gras libres peuvent être partiellement repris par la cellule, alors que le glycérol est déversé intégralement dans le sang, et de ce fait constitue un reflet plus précis de la lipolyse. Dans le plasma, le taux de renouvellement des acides gras libres est très rapide, leur demi-vie n'excède pas trois minutes. Ils sont liés pour les 2/3 à l'albumine. En cas d'analbuminémie, leur libération est très réduite.

b/ Devenir des acides gras libres.

Libérés dans la circulation, les acides gras libres sont captés par les tissus proportionnellement à leur taux circulant.

1) Ils peuvent être catabolisés : dans le muscle et le myocarde ils fournissent de l'éner-

gie et sont oxydés en CO2 ; au cours de l'exercice musculaire ils apportent environ 50 % de l'énergie consommée. Au niveau du foie, ils peuvent être oxydés en CO2 ou fournir des corps cétoniques, molécules facilement assimilables presque par toutes les cellules de l'organisme. L'augmentation de production des corps cétoniques est contemporaine d'une mauvaise utilisation cellulaire du glucose et d'un apport important d'acides gras libres au foie, phénomènes rencontrés dans diverses situations pathologiques.

2) S'ils ne sont pas catabolisés : les acides gras peuvent être réestérifiés très facilement au niveau du foie qui contient une glycérokinase et c'est ainsi que l'augmentation des acides gras libres est toujours suivie d'une hypertriglycéridémie. Le tissu adipeux pourra les reprendre, les stocker à nouveau, soit à partir des acides gras libres circulant, soit à partir des triglycérides formés dans le foie. Enfin, le muscle pourrait provisoirement et par des mécanismes mal connus mettre en réserve et réestérifier les AGL non oxydés.

c/ Facteurs qui influencent la lipolyse.

De nombreux facteurs influencent la lipolyse directement, ou favorisent la sécrétion ou l'action de facteurs proprement lipolytiques.

Cependant le taux des acides gras libres sanguins pourrait être directement influencé par celui de la glycémie et réciproquement. C'est le cycle glucose-acide gras libre de RANDLE.

In vitro l'augmentation des acides gras libres et des corps cétoniques dans la préparation de diaphragme de rat entraîne une diminution de

la pénétration du glucose et une inhibition de l'héxokinase ainsi que de l'oxydation du pyrurate.

Actuellement, en tout cas, les modalités de ces interactions semblent discutées.

La libération rapide des acides gras libres à partir de la cellule adipeuse ou lipolyse dépend de nombreuses incitations hormonales à effet lipolytique, alors que leur conservation dans la cellule ne dépend que de l'insuline.

Parmi les hormones lipolytiques, on a principalement étudié : les catécholamines, les hormones antéhypophysaires, surrénaliennes et thyroïdiennes.

Ces hormones ont pour rôle essentiel d'agir sur la triglycéride lipase ou "lipase hormonosensible".

En effet, cet enzyme est sous la dépendance de l'AMP cyclique étant lui-même soumis à l'action de l'adényl cyclase et de la phosphodiestérase qui catalysent respectivement sa synthèse et sa dégradation. Tous les facteurs qui agissent sur ces derniers enzymes modifient donc l'activité de la triglycéride lipase.

Les catécholamines augmentent à une très faible concentration et très rapidement l'action de la triglycéride lipase en activant l'adényl cyclase et donc la libération des acides gras dans la circulation. Cet effet des catécholamines rend compte de l'augmentation des acides gras libres, par stimulation nerveuse, lors du stress, des émotions, de l'hypoglycémie, de l'exercice musculaire.

Les hormones antéhypophysaires, surrénaliennes, thyroïdiennes et le glucagon agissent dans le même sens. Pour la plupart il s'agit d'une

activation de l'adényl cyclase. Mais en fait il est souvent difficile d'éliminer leur dépendance vis-à-vis des catécholamines et il est vraisemblable que l'effet de certaines d'entre elles n'est que permissif (hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes, androgènes).

Certaines substances plus spécifiquement adipokinétiques ont été isolées. La plus importante est le F.M.S. isolé il y a dix ans par CHALMERS, KEKWICK, PAWAN, de l'urine de sujets soumis au jeûne. Cette substance est un glycopeptide, dont la formation nécessite l'intégrité hypophysaire et qui entraîne lors de son injection à l'animal une perte de poids consécutive à une diminution globale des graisses sans diminution de l'appétit, et sans modification de la balance azotée. Chez l'homme, l'administration de F.M.S. a été suivie des mêmes effets, biologiquement cétonémie, cétonurie, les acides gras libres s'élèvent mais la cholestérolémie et la glycémie restent inchangées.

Le F.M.S. pourra donc constituer une thérapeutique des obésités résistantes au régime hypocalorique, mais actuellement le recul ne semble pas suffisant quant à ses effets secondaires possibles et la production de l'extrait est encore très limitée (KEKWICK - PAWAN).

A l'inverse, l'insuline exerce un effet antilipolytique et empêche l'action stimulante des hormones lipolytiques en inhibant l'adénylcyclase. Cet effet semble direct et indépendant de l'effet de l'insuline sur la pénétration cellulaire du glucose.

Les prostaglandines agissent dans le même sens. Ce sont des acides gras non saturés isolés du liquide séminal du mouton et de l'homme.

En fait, leur distribution est très ubiquitaire et le tissu adipeux est très sensible à leur action. La stimulation sympathique les fait apparaître en même temps que la noradrénaline qui a des effets inverses. Il est probable que ces substances jouent un rôle sur le tissu adipeux.

Enfin, l'acide nicotinique, la vitamine D2, la phospholipase ont une action comparable à celle de l'insuline, alors que la théophylline et la caféine renforcent l'activité d'hormones lipolytiques.

Etant donné sa sensibilité aux diverses incitations hormonales, le tissu adipeux semble avoir une véritable cinétique qui contribue à maintenir un apport énergétique tissulaire suffisant.

De façon globale, on peut envisager qu'une baisse d'apport énergétique tissulaire, soit de glucose pour les cellules cérébrales, soit de glucose et d'acides gras libres pour les autres cellules de l'organisme, entraînerait par l'intermédiaire de l'hypothalamus une libération de "Realising factors" qui parviennent par voie veineuse à l'hypophyse.

Sous leur influence les cellules antéhypophysaires secrètent à leur tour des hormones protidiques ACTH, STH, TSH, et peut-être même du FMS. Ces hormones par leur action lipolytique directe et par jeu de la sécrétion de leurs glandes cibles (corticoïdes, hormones thyroïdiennes) entraînent une libération des AGL à partir des tissus de réserve.

Dans certaines conditions d'agression, l'adrénaline joue un rôle majeur dans la lipolyse, alors qu'à plus long terme, pendant le jeûne en particulier, la STH, et peut-être même le FMS,

seraient des facteurs essentiels pour la libération des acides gras libres.

Ces hormones semblent agir dans le même sens sur la glycorégulation et augmentent la glycémie.

Ainsi dans ces conditions, une quantité augmentée de glucose et d'AGL est mise à la disposition des cellules. Parallèlement, une sécrétion d'insuline favoriserait la pénétration et l'utilisation du glucose alors que les acides gras libres seraient utilisés porportionnellement à leur taux circulant.

Lorsque l'équilibre énergétique est atteint, il est vraisemblable que la libération des realising factors cesse, de même qu'après l'agression diminue la sécrétion des catécholamines.

Ces mécanismes très globalement envisagés font apparaître le rôle capital du tissu adipeux dans l'adaptation de l'organisme aux besoins énergétiques toujours changeants.

Ainsi la disparition ou la surcharge en graisse auront leurs conséquences métaboliques propres, ce que nous avons essayé de souligner par ce chapitre.

-:-

V - LES AUTRES LIPOATROPHIES ET LIPOHYPERTROPHIES REGIONALES.

A/ Les autres lipoatrophies régionales.

Les lipoatrophies pures qu'elles soient généralisées - cachexie diencéphalique de SIMMONDS, diabète lipoatrophique - ou régionales, représentent la fonte isolée de la masse adipeuse.

Elles sont bien différentes des lipoatrophies qui s'accompagnent de lésions des tissus voisins.

1) En dehors du syndrome de BARRAQUER-SIMONS, lipoatrophie pure à systématisation vraisemblablement neurologique, il existe des lipodystrophies localisées d'étiologies particulières que nous ne ferons que citer :

- lipodystrophies secondaires aux injections répétées d'insuline (hypertrophie et atrophie) ;
- les lipodystrophies du syndrome de WEBER-CHRISTIAN, avec un cycle de remaniements histologiques stéréotypés, dont l'origine pancréatique a été montrée pour quelques cas (de GRASCIANSKY) : à la panniculite récidivante fébrile, font suite des dépressions en cupule ;
- la cytostéatonécrose post-traumatique : attei-

gnant surtout les régions mammaires des femmes obèses, elle réalise l'aspect de paraffinome (l'hypoderme lésé jouerait le rôle d'un corps étranger lipidique entraînant une réaction macrophagique secondaire).

- un mécanisme comparable (précipitation de cristaux d'acide palmitique) serait peut-être à l'origine de l'adiponécrose sous-cutanée du nouveau-né : infiltrations hypodermiques accompagnées de lipolyse, formant ultérieurement des micronodules plus ou moins calcifiés, de résorption très lente.

2) Ces lipoatrophies pures sont donc à distinguer des lipoatrophies associées qui comprennent essentiellement les atrophies cutanées et le syndrome de ROMBERG.

- les atrophies cutanées revêtent de nombreux types, aussi seront rappelées uniquement celles qui par leur localisation ou leur aspect peuvent à leur début évoquer une lipodystrophie partielle.

L'acrogéria ou "aspect vieillot des mains et des pieds dès la naissance" est bien caractéristique parmi les atrophies cutanées congénitales : "atrophie pure sans état poïkilodermique ou sclérodermique associé, apparaissant dès la naissance, localisée aux extrémités, ne se compliquant ni de cataracte, ni de troubles staturaux endocriniens ou génitaux, sans signe clinique ni histologique de dermatite, sans aucun degré d'évolutivité" (A. BAZEX). Elle présente au point de vue histologique une atrophie du derme et de l'hypoderme avec disparition du pannicule adipeux stable, et cliniquement la peau est très mince, transparente comme du papier à cigarettes, laissant voir anormalement le réseau veineux.

La progeria de l'enfant, dès la naissance "touche tous les viscères par un processus de nanisme et de sénilité" et entraîne la mort "en vieillard" à 15ans-25 ans. La gérodermie infantile de VARIOT et CAILLAN donne un aspect flétri et ridé dès la naissance avec excès du revêtement cutané - mais longévité normale.

Plus important que ces deux types d'atrophies, le syndrome de WERNER ou "progeria de l'adulte", affection héréditaire récessive, débutant vers l'âge de 10 ans, comprend une atrophie cutanée de type sclérodermiforme, une cataracte et des troubles endocriniens. Il débute aux extrémités par une atrophie simple sans oedème, sans érythème, pour envahir la totalité des membres et du corps. L'aspect classique de "tête d'oiseau" et de "membres momifiés" est dû à la disparition du tissu cellulaire sous-cutané et à l'état sclérodermique épaississant la peau qui ne peut être plissée sur les plans profonds. Ultérieurement, la limitation des mouvements entraîne des déformations articulaires (A. BAZEX). Des zones d'hyperkératoses apparaissent surtout au pied et au tendon d'Achille et s'ulcèrent. Ces ulcérations douloureuses et torpides ne guérissent que par des greffes. La cataracte apparaît tardivement (vers 20 ou 30 ans) et les troubles endocriniens sont importants : hypogonadisme, hyperfonctionnement thyroïdien. Le diabète est constant, il s'accompagne d'un hyperinsulinisme dans les rares cas où ce fait a été cherché, ce qui pourrait expliquer l'insulino-résistance. Cette dernière perturbation métabolique serait consécutive à la disparition du pannicule adipeux (P. de GRASCIANSKY, E. TIMSIT et M. LARREGUE.)

Enfin l'évolution est grave, les complications cardio-vasculaires sont précoces et le malade

qui prend l'aspect d'un vieillard décharné meurt souvent avant la cinquantaine.

C'est donc à son début, lorsque l'atteinte est localisée aux extrémités qu'une localisation atypique de lipodystrophie partielle peut être évoquée à l'inspection mais l'absence de pli cutané au pincement souligne la momification sclérodermiforme bien différente des lipoatrophies pures. On rapproche de ce syndrome l'atrophie cutanée de la maladie de STEINERT, inconstante, toujours discrète. Caractéristique de la maladie est l'amyotrophie, la réaction myotonique et les chutes par rupture brutale du tonus survenant à la marche. Cette atrophie s'accompagne d'état sclérodermiforme et d'ulcères, le panniculе adipeux disparaît des membres et leur donne un aspect cadavérique, mais il n'y a pas de cataracte, le syndrome endocrinien reste discret.

Enfin la panatrophie de GOWERS, non congénitale, atteint la femme habituellement dans la 2ème à 4ème décade. Elle consiste en une disparition du tissu sous-cutané, en quelques semaines, non précédée d'étape inflammatoire, avec une peau en regard atrophique, mais normale par ailleurs (elle ne s'accompagne pas de sclérodermie ou d'autres processus sclérotiques). Une ou plusieurs aires peuvent être atteintes, leur taille varie de 2 à 20 cm de diamètre. Elles siègent surtout sur le dos et les cuisses, mais parfois sur les avant-bras et le bas des jambes. L'atrophie atteint son étendue maximum en quelques mois et reste définitivement inchangée (ROOK et WILKINSON). Une perturbation neurologique primitive a été évoquée, mais il est possible que la maladie représente le résultat de plusieurs processus pathologiques.

De cette forme semblent devoir être rapprochées les lipodystrophies locales par injections répétées de Prednisone. Elles réalisent une atrophie cutanée locale avec fonte du tissu adipeux sous-cutané et hypertrichose au lieu d'injection. La guérison survient spontanément dans l'année qui suit l'arrêt des injections (CARAVAGLI et LIONETTI).

- La maladie de ROMBERG ou hémiatrophie faciale.

Elle atteint une moitié du visage sur tous les plans, cutané, osseux, musculaire, y compris la langue et le voile du palais.

Cette affection est apparue héréditaire dans un certain nombre de cas, le début se constitue le plus souvent dans la première décade de la vie. Elle commence souvent par des troubles pigmentaires du visage en taches irrégulières sur les joues. Mais parfois c'est le tissu sous-cutané ou les muscles qui s'atrophient avant que la peau ne soit atteinte et des formes bilatérales ont été signalées de même que des débuts au tronc et aux membres avec atteinte secondaire de la face.

Ultérieurement s'associent les signes neurologiques souvent importants à type d'épilepsie ou de paralysie controlatérale, ainsi que des troubles endocriniens tels une hyperthyroïdie (J. DECOURT). Dans plusieurs cas, elle s'est trouvée associée à une sclérodermie.

B/ Les lipohypertrophies régionales.

Elles représentent au même titre que les lipoatrophies, un trouble localisé de la prolifération de la masse graisseuse.

Le lipome unique en est l'expression nettement délimitée : véritable tumeur bénigne, constituée de tissu adipeux normal, encapsulée, sans caractère inflammatoire, sous des téguments normaux (LAUGIER). Lorsque la prolifération vasculaire est intense, elle réalise le tableau d'angiolipome (BOWEN) assez particulier par son caractère douloureux.

Les lipomes multiples constituent les lipomatoses circonscrites, à opposer aux lipomatoses diffuses, obésités régionales où la structure vraiment nodulaire du lipome a disparu.

De nombreux aspects cliniques ont été décrits, on retiendra seulement ici les plus caractéristiques :

1. L'adénolipomatose de LAUNOIS-BENSAUDE
2. La maladie de DERCUM et l'obésité cellulalgique
3. La lipodystrophie trochantérienne féminine et la stéatopygie.

1) L'adénolipomatose de LAUNOIS-BENSAUDE symétrique à prédominance cervicale survient essentiellement chez l'homme entre 20 et 30 ans. Elle débute au cou, à la nuque, aux aisselles, par des lipomes isolés ou des masses lipomateuses pour réaliser finalement le cou de buffle ; des masses lipomateuses énormes, aux contours mal perçus, noyant le cou et la partie supérieure du thorax ainsi que l'abdomen. Toutes ces localisations surviennent dans des régions riches en lymphatiques. Elle respecte les extrémités, le cuir chevelu et la face avec disparition fréquente des boules graisseuses de Bichat. Cette lipodystrophie est de cause inconnue, l'éthylisme a un rôle favorisant presque certain, une cirrhose s'y trouve fréquemment associée.

Des anomalies métaboliques ont été mises en évidence, mais leur signification reste discutée. Elles comprennent essentiellement des troubles du métabolisme glucidolipidique : de type variable selon les observations :

- hyperlipémie essentiellement de type mixte dépendante des graisses et des hydrates de carbone ;

- état paradiabétique avec tendance à l'hyperinsulinisme ;

- taux très élevé d'acides gras libres circulants et effondrement de toutes les autres fractions lipidiques du sérum (HEUILLY et coll.)

Enfin, il existe une complète similitude entre la composition en acides gras du tissu lipomateux et du tissu extra-lipomateux ou normal, mais une augmentation in vitro de la biosynthèse à partir des acétates sans augmentation proportionnelle de l'oxydation ou du transfert des acides gras à la circulation.

C'est pourquoi les désordres lipidiques sanguins rencontrés dans la lipomatose peuvent être considérés comme secondaires à une simple diminution de fonction du tissu adipeux semblable à celle de la lipoatrophie (J.L. de GENNES).

En effet, le tissu adipeux pathologique semble, dans les deux cas, prendre son autonomie soit dans l'hyperfonctionnement, soit dans l'hypofonctionnement entraînant ainsi une diminution de la masse graisseuse active en échange métabolique avec les autres tissus.

2) La maladie de DERCUM ou lipodystrophie douloureuse est une entité clinique dont les caractères principaux sont : sa survenue chez la femme essentiellement après la ménopause, sa

topographie rhizomélique avec arrêt net en bourrelet, respectant la face et les extrémités, sa consistance lobulée "en paquet de vers" à la palpation et surtout son caractère douloureux. S'y associent constamment une fragilité capillaire et des troubles psychiques à type de dépression, instabilité, irritabilité.

Aucune cause n'est retrouvée et les bilans neurologiques et endocriniens ont toujours été normaux. Seule l'association à un diabète insipide a pu faire évoquer une étiologie hypothalamo-hypophysaire, de même des signes de vascularite ou névrite interstitielle ont pu être retrouvés à la biopsie.

Une identité pourrait être établie entre la maladie de DERCUM et la cellulite (G. LAROCHE dans la thèse de GIZARDIN).

En effet, la cellulite ou plus exactement "l'obésité cellulalgique", qu'elle soit localisée ou plus ou moins généralisée comporte certains caractères analogues à ceux de la maladie de DERCUM. Elle se définit en tout cas par les traits suivants :

- augmentation de volume et de consistance de la peau avec diminution de mobilisation sur les plans profonds ;

- hypersensibilité douloureuse avec ecchymoses faciles ;

- localisation élective à la racine des membres et aux ceintures, surtout à la ceinture pelvienne, exagérant les caractéristiques du morphotype féminin ;

- troubles psychiques fréquents ;

- enfin, survenue essentiellement chez la femme jeune, au décours d'un épisode génital,

association fréquente à des troubles menstruels, exacerbation à la fin du cycle.

Des biopsies réalisées sur des cellulites caractérisées de divers types ont montré dans 48 % des cas un tissu adipeux strictement normal, ailleurs une vasodilatation capillaire et une réaction lymphopolynucléaire périvasculaire qui se combine à des nécroses des adipocytes (ROOK - WILKINSON), en tout cas, sans jamais de fibrose (BOUTET).

Il s'agit d'une "hydrolipopexie" où l'infiltration séreuse du derme s'associe à la surcharge graisseuse proprement dite. Si l'on a fait jouer un rôle essentiel à l'hyperpolymérisation de la substance fondamentale du tissu conjonctif dans l'explication de ce phénomène, les facteurs qui le déclenchent et l'entretiennent restent mal connus.

3) La lipodystrophie trochantérienne et la stéatopygie sont très anciennes, comme en témoignent de nombreuses statuettes préhistoriques ("Dame de Lespugue", retrouvée dans une grotte de Haute-Garonne ainsi que certaines autres sculptures du néolithique). Elles sont retrouvées à presque toutes les époques, comme le démontre l'art pictural (Rubens, Modigliani) et le fait qu'elles atteignent certaines races (femmes Hottentotes). Cependant tous les intermédiaires peuvent exister entre une simple accentuation du morphotype féminin et la surcharge localisée très importante qui constitue une véritable dysmorphie.

Ces surcharges graisseuses exclusivement féminines de la ceinture pelvienne sont bien souvent compliquées de cellulalgie ou associées à une obésité généralisée. Mais le fait caractéristique et qui a permis leur véritable indivi-

dualisation est que, si ces surcharges n'ont pas la structure anatomique du lipome, elles semblent en posséder la permanence et l'autonomie.

Même après traitement de l'obésité les surcharges graisseuses situées dans ces localisations persistent voire s'accentuent et sont tout à fait inesthétiques.

Cette dystrophie a parfois été confondue avec la surcharge du segment inférieur du corps rencontrée dans le syndrome de BARRAQUER et SIMONS. Elle en est toute différente, elle ne s'accompagne d'aucune lipoatrophie de la partie supérieure du corps, qui apparaît seulement disproportionnée en comparaison avec l'inférieure. L'apparente surcharge du syndrome de BARRAQUER-SIMONS représente au contraire la masse graisseuse normale de l'organisme fixée au seul lieu qui lui reste disponible et semble ainsi devoir être respectée, du moins en partie, lorsqu'elle n'atteint pas un volume très important.

-:-

VI - POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

I - TRAITEMENT MEDICAL.

1/ Des lipoatrophies :

Le traitement médical du syndrome de BARRAQUER-SIMONS est décevant. Diverses méthodes ont cependant été utilisées :

a) Les traitements à visée diencéphalique : radiothérapie, injection de Novocaïne intraveineuse (SANDMANN) ;

b) Les traitements hormonaux :

- cures d'insuline (CAPPER-MARANON) ;
- extraits thyroïdiens (CARREAU, FEER) et pituitaires (SPRUNT, BOSTON) cités par OPPERMANN, n'ont donné que des résultats médiocres ;
- plus récemment a été essayée la corticothérapie (TABUENTA-OLIVER ; SAHAWI ; JEUNE) à la dose moyenne de 1 mg/kg pendant une vingtaine de jours ou à des doses moins élevées et plus prolongées sous couvert d'ACTH. Les résultats qui ont pu être obtenus semblent plus dus à l'apparition d'un syndrome cushingoïde qu'à une véritable inhibition du processus lipoatrophique. La seule possibilité actuelle dans ce syndrome est donc la correction esthétique, on le reverra.

2/ Des surcharges localisées :

Il rentre dans le cadre général du traitement de l'obésité, mais la diminution de la ration alimentaire entraîne une fonte pondérale partout sauf au niveau des masses lipomateuses des fesses et des cuisses qui semblent métaboliquement autonomes.

Les traitements généraux.

A base d'enzymes protéolytiques et de diurétiques n'auraient qu'une efficacité transitoire sur l'hydrolipopexie. Seuls ont une action certaine mais encore insuffisamment inventoriée les agents lipolytiques du type Fenproporex, comme en témoigne la diminution significative de la circonférence mesurée à mi-cuisse après traitement et non influencée par le seul régime. Cette médication n'a pas été uitlisée dans les lipodystrophies localisées.

Les traitements locaux.

Qu'ils soient à base d'enzymes, type infiltrations de Thiomucase ou d'hormones, type Thyroxine percutanée, joints aux massages, ne donnent généralement que des résultats aléatoires ; de plus ce sont des traitements longs et douloureux. Certains auteurs ont mis au point des appareils d'ionisation à la Thiomucase. La pénétration électrophorétique de la Thiomucase permettrait une meilleure répartition et efficacité de l'enzyme, elle n'aurait pas les inconvénients des infiltrations. Enfin a pu être associée à ces techniques, l'utilisation des vibrations mécaniques sonores et infrasonores qui réalisent des micro-massages.

Mais tout semble se passer à l'heure actuelle comme si le lipome trochantérien ou le lipome

du triangle de Scarpa étaient rebelles à toute thérapeutique médicamenteuse.

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL.

A/ Possibilités chirurgicales dans le cadre du syndrome de BARRAQUER-SIMONS. (d'après M. le Docteur J. MARCHAC).

La modification clinique la plus frappante de la maladie de BARRAQUER-SIMONS est représentée par l'aspect cadavérique, décharné du visage.

C'est le plus souvent pour remédier à cette disgrâce que les malades viennent en premier lieu consulter.

Etant donné que le traitement médical est pour le moment impuissant à leur restaurer le tissu graisseux sous-cutané manquant, que peut-on proposer sur le plan chirurgical ?

Deux possibilités sont envisageables :

- l'utilisation des propres tissus du malade sous forme de greffe ;
- l'utilisation d'implants anorganiques dérivés des silicones.

LES AUTO-GREFFES.

Pour combler une dépression sous-cutanée, il est assez courant d'utiliser une greffe dermo-graisseuse, c'est-à-dire une certaine quantité de graisse prélevée avec la peau sus-jacente qui sera simplement désépidermisée.

Le décollement sous-cutané étant effectué, le greffon est introduit face dermique contre la peau, ce qui permet de mieux l'étaler et favorise sa survie.

Etant donné l'excès graisseux de la moitié inférieure du corps habituel aux malades atteints du syndrome de BARRAQUER-SIMONS, il serait facile de prélever des greffons suffisants dans le pli fessier, ainsi qu'il est habituel.

Cependant ces greffons dermo-graisseux présentent des inconvénients :

- la résorption partielle est la règle, elle varie entre 30 et 50 % ;
- cette résorption est souvent irrégulière et peut donc laisser des dépressions.

Dans le cas particulier des atrophies sous-cutanées au niveau de la face, une certaine expérience a été acquise dans le cadre du traitement de la maladie de ROMBERG, ou hémiatrophie faciale progressive.

Les greffes dermo-graisseuses se sont révélées extrêmement décevantes car vouées à une résorption très importante.

Les seuls succès stables semblent avoir été obtenus à l'aide de grands lambeaux tubulés dont l'extrémité désépidermisée était implantée sous la peau atrophique, tandis que la base du lambeau, ensuite étalé, restait en dehors de la région atteinte.

Il est certain que la maladie de ROMBERG diffère du BARRAQUER-SIMONS par l'atrophie générale de tous les éléments, et que l'utilisation de tels lambeaux serait tout à fait disproportionnée.

Néanmoins dans le cas du BARRAQUER-SIMONS, la nécessité d'obtenir une correction symétrique rend très réservé pour l'emploi de greffes dermo-graisseuses dont la résorption risque fort d'être irrégulière et importante.

LES IMPLANTS.

Il s'agit de mettre en place un matériau souple, déformable, et seuls les silicones purifiés, qualité médicale, peuvent actuellement être envisagés.

L'injection sous-cutanée de silicone liquide, demi-liquide ou sous forme de gel, est a priori une solution simple et efficace de regarnir le visage de ces malades qui semblent échappés d'un camp de la mort.

En fait, il faut être résolument opposé pour l'instant à ces injections :

il est extrêmement difficile - même en procédant progressivement - d'obtenir un matelassage homogène, et l'on risque d'aboutir à une succession de creux et de bosses du plus fâcheux effet.

Une fois injecté, le produit sous forme liquide n'est pas stable et tend à migrer sous l'effet de la pesanteur. On a même retrouvé expérimentalement des dépôts ganglionnaires.

Surtout il peut toujours se produire une intolérance, à l'occasion éventuellement d'une infection cutanée ou sous-cutanée intercurrente. Dans ce cas, on se trouvera en présence d'une tuméfaction inflammatoire dont la guérison demandera l'ablation du produit injecté, c'est-à-dire une vaste mutilation . C'est une expérience que nous avons malheureusement acquise à propos des injections rétro-mammaires.

Les silicones injectés sont donc à proscrire. Par contre, les silicones utilisés sous forme compacte, qui peuvent toujours être facilement enlevés en cas de complication, donnent d'excellents résultats sur le plan de la tolérance et de la permanence de la correction. Ils sont

constamment utilisés sous différentes formes - caoutchouc plus ou moins dur, mousse, gel contenu dans un sac - depuis plus de 15 ans, en particulier pour les hypotrophies mammaires, les agénésies mentonnières, les nez ensellés, etc.

Dans le cas particulier de la correction du visage cadavérique du BARRAQUER-SIMONS, que peut-on proposer ?

Le relief osseux est particulièrement visible dans son ensemble, les muscles se devinent sous la peau ; c'est cependant le creux de la joue faisant ressortir la saillie du malaire qui est le plus frappant. C'est à ce niveau que le pannicule adipeux est normalement le plus épais, graisse sous-cutanée et plus profondément boules de Bichat.

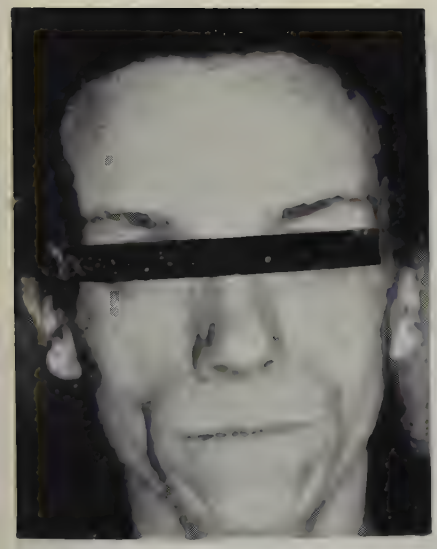
La correction de cette dépression jugale est réalisée de la manière suivante :

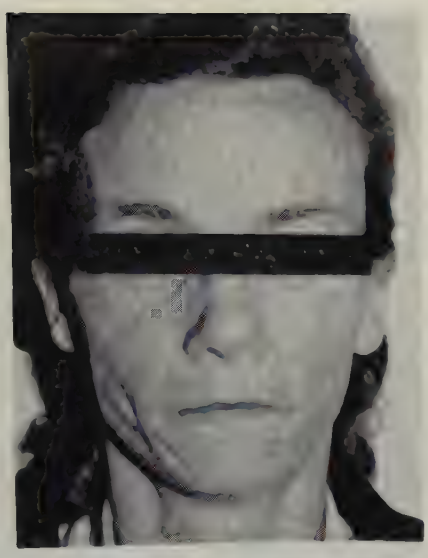
- une empreinte de la dépression est prise, à l'aide de laquelle on prépare, en le taillant, un implant de mousse de silicone. Cet implant est soigneusement stérilisé ;
- une incision vestibulaire, endo-buccale, permet de préparer une loge de la prothèse sous les muscles superficiels ;
- mise en place et suture soigneuse de la voie d'abord ;
- opération identique du côté opposé.

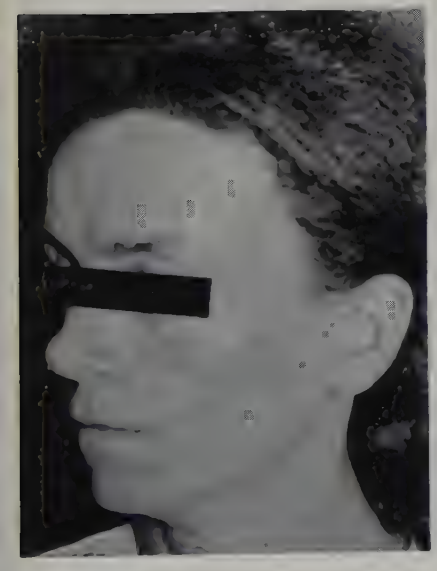
Cette correction a été entreprise pour Mme B... (observation page 21) le 12 mars 1970.

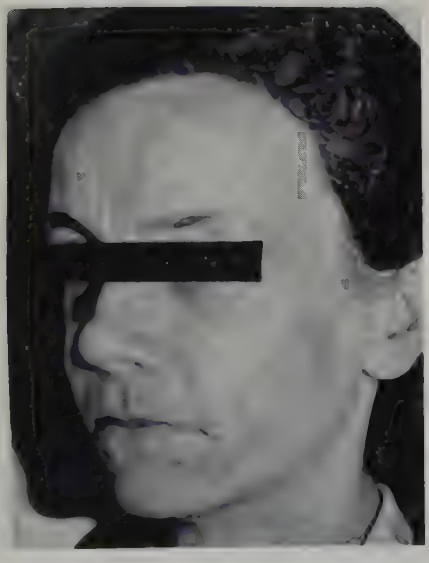
L'oedème et le gonflement post-opératoires ont disparu en une quinzaine de jours. L'étonnante tolérance de l'implant a été mise en lumière par le fait qu'une extériorisation par-

PLANCHE 1









tielle de l'implant gauche s'est produite le 6 avril 1970 dans la gouttière vestibulaire. Cette extériorisation semblant due uniquement à une pression mécanique par excès de hauteur, l'implant a été diminué sans être extériorisé et la plaie refermée. Les suites ont été simples et cinq mois après l'opérée supporte parfaitement son implant qui ne lui apporte aucun trouble fonctionnel et remplit son rôle de correction de l'apparence.

Il semble donc que l'on dispose là d'un procédé simple et stable d'atténuation du préjudice clinique essentiel entraîné par la maladie de BARRAQUER-SIMONS.

B/ Possibilités chirurgicales des surcharges localisées : (d'après M. le Docteur J.S. ELBAZ).

Les surcharges adipeuses se présentent, pour le chirurgien suivant trois zones d'hypertrophie, avec ou sans ptoses cutanées.

Le "lipome" est totalement artificiel, car il n'y a pas de plan de clivage.

Ce sont :

- le lipome trochantérien
- le lipome du triangle de Scarpa
- le lipome de la face postérieure de la fesse et de la cuisse (femmes stéatopyges).

Ces lipomes peuvent être différemment associés et obéissent évidemment à des lignes d'indications différentes.

Chirurgicalement, le traitement de ces surcharges adipeuses localisées doit répondre aux trois grandes questions de toute indication chirurgicale :

- qui faut-il opérer ?
- quand faut-il opérer ?
- comment faut-il opérer ?

1°/ Qui faut-il opérer ?

Les femmes jeunes, sans aucune tare organique importante (cardiaque, pulmonaire, rénale), à la disgrâce corporelle évidente et dont la surcharge adipeuse réalise un véritable handicap physique, tant dans l'activité sportive que dans le problème des relations publiques.

Il ne faut aussi opérer que les jeunes femmes qui ont un complexe pur, éventuellement après examen psychiatrique, c'est-à-dire celles dont on est en droit d'espérer que la suppression de la disgrâce entraînera la guérison radicale de la santé morale de l'individu.

Le meilleur moyen, sur le plan médico-chirurgical, pour juger de l'importance de ce complexe, est d'avertir d'emblée la patiente de l'existence de cicatrices longues et qui suivront l'évolution d'une cicatrice normale, à savoir un délai de six mois à un an. Il s'agit d'une chirurgie des formes, mais dont la rançon cicatricielle ne doit à aucun moment être minimisée.

La comparaison de la mensuration poitrine/taille/hanches est enfin un élément important pour l'appréciation de ces surcharges, que l'on peut diviser entre 1er, 2ème et 3ème degrés.

2°/ Quand faut-il opérer ces patientes ?

Sûrement après un traitement médical de trois mois où tout aura été mis en oeuvre pour diminuer la lésion et surtout après que la cure d'amaigrissement ait été terminée.

En effet, tout amaigrissement post-opératoire ne pourrait que détériorer le résultat chirurgical.

3°/ Comment faut-il opérer ?

Ce sont des interventions longues (trois à quatre heures), faites sous anesthésie générale et hypotension contrôlée, le plus souvent en décubitus ventral.

Les repères des tracés d'incision sont les suivants :

- Pour le lipome fesses/cuisses et le lipome trochantérien, l'incision part dans le pli fessier naturel, et remonte à la face externe de la hanche, concave vers le bas, au bord inférieur du slip, de façon à ce qu'ultérieurement, celui-ci puisse cacher la cicatrice résiduelle (cf. Pl. n° 2).

La dissection très soigneuse de toute la berge inférieure de la plaie, sur 10, 15 ou 20 cm, va permettre d'enlever le lipome qui peut atteindre jusqu'à 10 cm d'épaisseur.

Cette grande voie d'abord postérieure permet aisément d'aborder le lipome externe trochantérien.

La mise en place de quatre pinces sur la berge inférieure, suivie de tractions en haut et en dedans, a comme but de pratiquer l'exérèse de tout l'excédent cutané et de toute la surcharge graisseuse locale, ainsi que de retendre tous les téguments de la cuisse.

L'intervention comporte le minimum de décollement, pour éviter les hématomes de Morel-Lavallée.

L'ablation des fils se fait au 15ème jour.

La cicatrice dans le sillon fessier, est invisible, jamais douloureuse (à peine sensible dans le premier mois qui suit l'intervention).

La portion externe visible de la cicatrice est généralement d'une excellente qualité, et de toute façon cachée par le sous-vêtement.

- Pour le lipome et la ptose de la face interne de la cuisse :

La patiente est opérée en position gynécologique.

L'incision court depuis l'épine iliaque antéro-inférieure le long de l'arcade crurale, passe au ras des organes génitaux externes et vient rejoindre l'extrémité interne du pli fessier.

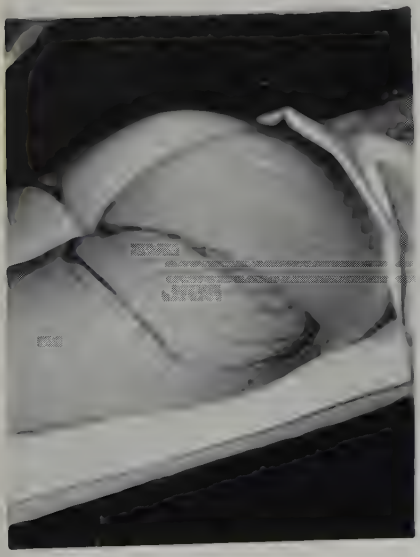
La dissection de la face interne de la cuisse, sur 20 cm de hauteur, permet l'exérèse du lipome de la peau excédentaire et la remise en tension normale de la peau de la cuisse.

Trois incidents sont à éviter :

- l'hématome de Maurel-Lavallée, extrêmement fréquent dans cette région, riche en lymphatiques ;
- l'infection, toujours possible du fait de la proximité des orifices naturels ;
- la branche superficielle du nerf obturateur.

Les deux incisions, postéro-externe et interne, pourraient être combinées, réalisant en quelque sorte une lipectomie circulaire de la racine de la cuisse. Elle n'est pas recommandable du fait de la longueur de l'intervention, du risque de nécrose, des difficultés de passer un malade endormi du décubitus ventral en position gynécologique.

PLANCHE 2



Il vaut donc bien mieux recourir à deux temps opératoires distincts.

Les résultats sont généralement excellents, tant sur le plan esthétique que sur le plan psychique.

Il est à noter qu'il n'y a pas de récidive locale, excatement comme si le tissu fibreux sous-cicatriciel empêchait à la région anatomique d'être à nouveau l'objet d'une surcharge graisseuse.

Les complications du type sepsis ou nécrose cutanée peuvent être catastrophiques, mais sont obligatoirement une faute de technique chirurgicale.

Loin d'étendre les indications de cette chirurgie, il nous faut la réserver aux cas de surcharges importantes, et encore une fois à des patientes parfaitement triées sur le plan psychologique.

-:-

CONCLUSIONS

Les lipodystrophies régionales, et en premier lieu le syndrome de BARRAQUER-SIMONS peuvent comporter des troubles métaboliques. L'étude de ces troubles a autant d'intérêt pathogénique et théorique que pratique : le diabète et l'hyperlipémie appellent une correction thérapeutique et diététique ; les manifestations rénales de la lipodystrophie partielle engagent le pronostic par leur gravité.

En dehors de ces complications, c'est le problème de l'inconfort esthétique dont la solution, actuellement, ne peut être que chirurgicale : suppression de l'aspect cadavérique de la face dans le syndrome de BARRAQUER-SIMONS ; la fonte des boules graisseuses de Bichat est corrigée à l'aide d'inclusion de mousse de silicone. Nous en avons vu les modalités et le résultat actuellement satisfaisant à propos d'une observation.

A l'inverse, lipectomie dans la stéatopygie (tout en rappelant encore ici que la surcharge graisseuse du BARRAQUER-SIMONS, localisée à la moitié inférieure du corps, seul lieu disponible au stockage des graisses doit être respectée). Les modalités de ce traitement chirurgical sont bien précises : il s'adresse aux surcharges importantes atteignant des femmes jeunes

en bon état général et après traitement médical. Son indication à visée essentiellement psychologique doit être soigneusement analysée, au besoin après examen psychiatrique.

Quoiqu'il en soit, l'absence de traitement étiologique de ces syndromes dysmorphiques, donne aux thérapeutiques à visée esthétique un intérêt capital : elles permettent bien souvent de réintégrer dans la vie sociale ceux qui avaient l'impression d'en être retranchés par leur disgrâce.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : R. MANDE

Vu :
Le Doyen :
Signé : J. FREZAL

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

A/ Bibliographie des chapitres n° 3, 5 et 6.

ABBOUD N. (Melle) - Les néphropathies rencontrées dans la lipodystrophie progressibe ou la maladie de BARRAQUER-SIMONS.
Thèse méd., Lyon, 1965, n° 689.

ALBEAUX, FERNEY, ROMANI - L'obésité et ses problèmes, 1 vol. (1964).

BARRAQUER-FERRE L. - Lipodystrophie progressive (Syn. de BARRAQUER-SIMONS).
Presse Méd., oct. 1935, pp. 1672-1674.
Pathogenesis of progressive cephalothoracic.
J. Nerv. Ment. Dis., 1949, 109, pp. 113-121.

BARRE M.J. (Melle) - Les néphropathies dans la lipodystrophie progressive.
Thèse Méd., Paris, 1967, n° 185.

BOUTET - Contribution à l'étude de la cellulite.
Thèse Méd., Bordeaux, 1960, n° 97.

BAZEX A. - Hypodermites des membres inférieurs.
Rev. Prat., nov. 1969, Tome XIX, n° 30, pp. 43-89, 4403.

BAZEX A., DUPRE A., CHRISTOL B. - Les atrophies cutanées congénitales.
E.M.C. Dermato 1967, 12640, A 10.

BERCOVICI J.P. - Thérapeutique adjuvante de l'obésité.
G.M. de France, tome 77, n° 12 du 15-4-1970, pp. 2742-2743.

BLANCHETIERE J. - A propos d'un cas d'hémiatrophie faciale progressive.
Thèse 1962, Paris.

BREZINA et RUZICA - Ein fall von lipodystrophia progressiva Kinderaztliche praxis : 1966, 34, n° 8, pp. 371-374.

CARAVAGLI F. et LIONETTI S. - Lipodystrophie locale par injections répétées de prednisone.
Acta Paediatr. Lat., vol. 17, n° 4, pp. 354-360 (1964).

CHIUMELLO G. et Del GUERCIO J. - L'action lipolytique de l'hormone de croissance humaine dans l'obésité "essentielle de l'enfant".
Annales d'endocrinologie, Paris, 1966, 27, n° 3, juil. A., pp. 490-495.

CHRISTIANSEN V. - Lipodystrophie progressive.
Revue neurologique, juin 1922, 38, pp. 747-753.

CIVATTE - Histologie cutanée.
Ed. Flammarion.

CLARKSON P. - Lipodystrophy.
P.R.S. 1966, by the Williams et Wilkins Co, Vol. 37, n° 6, p. 479.

CORNE T.L., PETRUCCI J. et GOURILLON H. - Syndrome de ROMBERG : sa correction esthétique par plastie dermo-graisseuse libre.
Presse Méd., 30 nov. 1963, 71, n° 51, pp. 2441-2442.

CROUGHS W., SHOPMAN and TIDDENS H.A.W.M. - Plasma growth hormone reponse to insulin induced hypoglycemia.
Helvetica paediatrica, Acta basel, 1968, 23, 464-467.

DECOURT, GUILLEMIN, DEMANGE - Deux cas de lipodystrophies du type BARRAQUER-SIMONS.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1936, 52, 197.

de GENNES J.L., SALTIEL H., 1965 - Les maigreurs lipodystrophiques et le diabète lipoatrophique. Problème actuel d'endocrinologie et de nutrition.
Série n° 9, pp. 199-232, L'expansion scientifique française, Paris.

de GENNES J.L., SALTIEL H., TREMOLIERES J., APPELBAUM M. et LAUDAT Ph., 1967 - Révision de l'exploration métabolique et endocrinienne d'un cas de diabète lipoatrophique.
Presse Méd., 75/51, 2605.

DEGOS - Précis de dermatologie.
Ed. Flammarion, 1953.

de GRACIANSKY P., TIMSIT Ed. et LARREGUE M. - Syndrome de WERNER.
Société de derm. et syph., Paris, séance du 8 déc. 1966, pp. 895-898.

- DE LEO T., IACONO G., CACCIA PERUGINI I., et GUALA L. - Niveau et composition des fractions lipidiques sériques dans le syndrome de BARRAQUER-SIMONS.
Folia endoc. (Roma), 1967, 20/2, pp. 247-254.

DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R. et TCHOBROUTSKY G. - Taux plasmatique de l'insuline et de l'hormone de croissance dans deux cas de diabète lipoatrophique.

Société Méd. des Hôpitaux de Paris, 117, 1966, n° 7, pp. 601-605.

DUPERRAT B. - Le syndrome de WEBER-CHRISTIAN. Rev. Prat., mars 1965, tome 15, n° 9.

FALCHI G. et GERLINI F. - La lipodistrofia progressiva o malattia di BARRAQUER-SIMONS. Archivo italiano di pediatria e puericultura, Bologne, 1958, vol. 19, n° 6, pp. 450-476 (93 réf.).

FARINA R., BAROUDI R., GOLCMAN B., CASTRO O. (de) Lipodystrophie pelvi-crurale du type culotte de chasse. Hospital (Rio de J.), 1960, 57, n° 4, pp. 717-722.

FIEVEZ - Un cas de lipodystrophie partielle. Arch. belges de Derm., 14, p. 484 (1958).

FONTAN A., VERGER P., COUTEAU J.M. et coll. - Hypertrophie musculaire généralisée à début précoce avec lipodystrophie, hépatomégalie et hypertrophie clitoridienne chez une fille de 11 ans. Arch. Franç. Pédiatr., 1956, 13, pp. 276-285.

GELLIS, GREEN et WALKER - Chronic renal disease in children with lipodystrophy. Amer. J. Dis. Child., 1958, 96, p. 605.

GENOVA R., VENTURELLI D., MASSOLO F. - L'action lipolytique de l'ACTH. Clin. Ped., Bolognia, 1957, 49, n° 2, pp. 74-80.

GIOVANNELLI G. - Sur un cas de lipodystrophie (chez un enfant né de grossesse gémellaire et bi-ovulaire).

Il lattante Parma, 1959, 30, n° 3, pp. 157-167.

GIZARDIN M. - Contribution à l'étude de la lipodystrophie douloureuse à propos d'un cas : considérations cliniques et étiopathologiques. Thèse, Paris, 1968.

GRIVAUX, GENTILLINI, SOULIER, BADOUAL - Adénolipomatose symétrique de Launois-Bensaude et troubles du métabolisme lipidique. Sem. Hôp., 1969, 45, 28, pp. 1958-1966.

HEUILLY F. - Anomalies du matébolisme lipidique et glucidique au cours d'une lipomatose de Launois-Bensaude. Presse Méd., 1969, 77, 53, pp. 2001-2002.

HORNICK N., TOR-PIELLOWA K. - Un cas de lipodystrophie à la suite d'une hépatite virale. Ped. Polska, 1960, 36, n° 2, pp. 171-180.

JEUNE et coll. - Les néphropathies dans la lipodystrophie progressive ou maladie de BARRAQUER-SIMONS. Annales de Pédiatrie, déc. 1965, n° 50/12, pp. 2869-2878.

KEIZER P.R. - Trois observations de lipodystrophie progressibe. Arch. Franç. Pédiatr., 10, pp. 283-286, 1953.

LAJOUANINE P. - Les néphropathies dans la lipodystrophie progressive. Semaine des Hôpitaux, Annales de Péd., 1968, 44, n° I/1, 2 janvier, p. 33.

LANGHOF H. et ZABEL R. - Zur lipodystrophia progressiva. Arch. für klinische U. experimentelle dermatologie, 210, pp. 313-321, 1960.

LAUGIER P. - Les lipomatoses.
G. Méd. de France, 1961, 68, pp. 1739-1744.

LAWRENCE H. - Lipoatrophic diabetes : an improved procedure for the isolation and purification of a diabetogenic polypeptide from urine.
Metabolism, vol. XVIII, n° 7, july 69.

LEEUWEEN H.C. van - Uber familiares vorkommen von lipodystrophia progressiva zusammen mit otosklerose, knochencysten und geistiger debilität.
Z. Klin. Med., 123, pp. 534 (1933), cité par WEBER et ROTH.

LEWIS J.R. et coll. - Correction of the ptosis of the thighs : the thigh lift.
P.R.S., 1966, by the Williams et Wilkins, vol. 37, n° 6, pp. 494-498.

MANDE R., LOUBRY P. et ROUSTAN R. - Cytostéatonécrose calcifiée du nouveau-né.
Annales de Pédiatrie, 1967, n° 1, p. 43.

Mc CARTHY D.M. et coll. - Unilateral gigantism of the extremities with lipomatosis, arthropathy and psoriasis.
London. J. Bone J.T. Surg., 1969, 51-B/2, pp. 348-353.

NAGUIB A., SAMAAN and JAMES W. CRAIG - Serum insulin and growth hormone in lipoatrophic diabetes.
Metabolism : clinical and experimental, vol. 18, n° 6, pp. 460-468, june 1969.

OPPERMANN J. - Ein breitag zur pathogenese und therapie der progressiven lipodystrophie. Zeitschrift für kinderheilkunde, Berlin, 1965, 94, n° 1, pp. 25-39.

OPPERMAN J. et PESTER F. - Zum frankheitsbild der progressiven lipodystrophie. Kinderärztliche Praxis, 1966, 34, n° 11 (nov.), pp. 511-516.

OWER R.C., DUCHWORTH J.W.A. - Treatment for facial deformity in lipodystrophia progressiva. Amer. Journ. of surgery, New-York, 1962, 104, n° 1 (july), pp. 65-69.

PAILHERET et PAILLARD G. - Un cas de lipodystrophie progressive. Bull. Sté franç. Derm. Syph., 60, 401 (1953).

PIC A. et GARDERE Ch. - Un cas d'atrophie généralisée de la face de la région sus-ombilicale du corps, avec pseudo-hypertrophie de la région pelvienne et des membres inférieurs. Lyon Méd., 1909, 113, pp. 61-67.

POLEY J. et STICKLER G.B. - Progressive lipodystrophy. American J. Dis. Child., 1963, 106, pp. 356-363.

REGNAULT P., ALFARO A. - Lipodystrophie céphalothoracique de BARRAQUER-SIMONS. Présentation d'un cas. Union médicale du Canada, t. 96, mars 1967, pp. 286-289.

ROONEY P.J. - Cas de lipodystrophie. Br. Méd. J., 1970, 2, p. 464.

SAHAWI E. von - Beitrag zur lipodystrophia progressiva.
Kinderärztliche Praxis, Leipzig, oct. 1962, nº 10, pp. 423-429.

SALTIEL H. - Le diabète lipoatrophique (ou lipoatrophie diffuse diabétogène) à la lumière d'une trentaine de cas connus.
Thèse en Méd., Paris, 1964.

SANDMANN H. - Le tableau clinique de la lipodystrophie progressive.
Z. Kinderheilk, 1952, 70, nº 3, pp. 308-318.

SANICKA K. et SIELICKA-ZUBA L. - Atrophie dermique progressive d'un membre associée à des lipomes sous-cutanés multiples.
Pol. Tyg. Lek., 1966, 21/21, pp. 804-806.

SEGALL M. et LLOYD J. - Observations on fat and carbohydrate metabolism in generalized lipodystrophy.
Arch. Dis. Child., 1969, 44, p. 779.

SENIOR B. et GELLIS S.S. - The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy.
Pediatrics, 1964, 33, p. 593.

SENIOR B. et LORIDAN - Fat cell function and insulin in a patient with generalized lipodystrophy.
Pediatrics, 1969, vol. 74, nº 6, June, pp. 972-975.

SHIRREN C. - Le syndrome de SEMONS (lipodystrophie progressive).
Arch. Klin. Exp. Derm., 1962, 214, nº 5, pp. 482-492.

SINGH S.D. et coll. - Lipodystrophie (report of a case).
Indian J. Pediat., 32, 238, 1965.

STEINBERG T., GWINUP G. - Lipodystrophy. A variant of lipoatrophic diabetes.
Diabetes, 1967, 16, pp. 715-721.

SURVILLE J. (Melle) - Contributions à l'étude des lipomatoses symétriques.
Thèse, 1967, Paris.

TABUENTA-OLIVER J.M. - Curacion total de un caso de lipodistrofia progressiva.
Revista espanola de pediatria, Zaragoza, 1967, 23, n° 136, pp. 487-492.

TAYLOR W.B. et HONEYCUTT W.M. - Progressive lipodystrophy and lipoatrophic diabetes.
Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1961, 84, n° 1, pp. 31-36.

VERGER P. et coll. - Lipodystrophie partielle chez un jeune garçon. Pronostic éloigné à propos de deux autres cas anciens.
J. de Méd. de Bordeaux, 1967, n° 4, avril, pp. 723-728.

VILAIN R. - Chirurgie de l'obésité et des lipodystrophies.
In Problèmes actuels d'endocrinologie et nutrition, série n° 7. L'expansion scientifique française, Paris.

WARIN R.P. et INGRAM J.T. - Progressive lipodystrophy : report of two cases.
Lancet, 1950, 2, pp. 55-57.

WEBER G. et ROTH W.G. - Lipodystrophia progressiva eine sklerodermie en coup de sabre simulierend.
Arch. für Klinische U. experimentelle Dermatologie, 229, pp. 194-204, 1967.

B/ Bibliographie du chapitre 4.

AUBERTIN, LENG, MARION, LENG LEVY - Physiologie de la lipémie.
In Bordeaux Méd., nov. 1969, n° 11, pp. 2307-2392.

AYRAULT-JARRIER M. et POLONOWSKI J. - Données sur le métabolisme des lipoprotéines circulantes.
Rev. Prat., 1965, tome XV, n° 31, pp. 4035-4041 (64 réf.).

BALL E.G. and COOPER O. - The reponse to insulin by differents types of adipose tissue and in the presence of various metabolites.
J. Biol. Chim., vol. 235, n° 3, march 1960.

BALTIA A. et GEUBELLE F. - La mesure de l'épaisseur du pli cutané chez l'enfant d'âge scolaire. Relation entre l'épaisseur du pli cutané et le poids corporel chez l'enfant sain d'âge scolaire.
Acta paediatrica Blegica, vol. 22, Fax. 1, 1968.

BLOOM-FAWCETT - Adipose tissue in "A textbook of histology, W.B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto, 1 vol., 1968.

CHRISTOPHE - Biochimie des obésités expérimentales. Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, série n° 7. L'obésité.

COLLIN de L'HORTET G. - Lipides et régulation glycémique.
G.M. de France, tome 76, n° 10 du 5-6-1969, pp. 2015-2022.

COMBRET Y. et LAUDAT Ph. - Données récentes sur les phénomènes de lipolyse au niveau du tissu adipeux.
Rev. Franç. Etud. clin. et biol., 13, 329-40, avr. 1968 (155 réf.).

CORRELL J.W. - Adipose tissue - Ability to respond to nerve stimulation in vitro.
Science, Washington, vol. 140, 26 apr. 1963, p. 387.

FLATT J.P. and BALL Eric G. - Studies on the metabolism of adipose tissue XV. An evaluation of the major pathways of glucose catabolism as influenced by insulin an epinephrine.
J. Biol. Chim., vol. 239, n° 3, march 1964, pp. 675-685.

GAJDOS A. - Quelques données sur la biochimie de l'insuline.
Presse Méd., 7 juin 1969, 77, n° 28, pp. 1008-1010.
La biochimie du tissu adipeux.
Presse Méd., 7 fév. 1970, 78, n° 7.

GANTER-SOLLES - Lipides in "Histochimie normale et pathologique", 1 vol. Gauthiers Villars, 1969.

GLOMSET J.A., WILLIAMS R.H. - Lipid metabolism and lipopathies.
In Williams R.H. Textbook of endocrinology, Philadelphia, W.B. Saunders, 1968, pp. 1039-1117 (257 réf.).

GUY-GRAND B. et BOUR H. - Etude des acides gras libres et des triglycérides au cours des épreuves de la glyco-régulation.
Rev. Prat., tome XVIII, n° 27 bis, 25 oct. 1968, pp. 4067-4082 (55 réf.).

GUY-GRAND B., DUCHIER J., DORF G. et BOUR H. - La diététique et la nutrition en 1970.
Rev. Prat., tome XX, n° 6, 21 févr. 1970, pp. 794-799 (F.M.S. Prostaglandines).

HANOUNE J., SALTIEL H. et de GENNES J.L. - Métabolisme des acides gras libres.
Rev. Prat., tome XV, n° 31, 1er déc. 1965, pp. 4133-4144 (119 réf.).

KELWICK A., PAWAN G.L.S. - Effect of fat-mololising substance in man.
Lancet, vol. 27, 2 july 1968, pp. 198-199.

KINSELL L.W. - Adipose tissue as an organ.
1 Vol. 1962, Springfield, Charles C. Thomas.

LABADIE P. - La vie du tissu adipeux. Sa régulation endocrinienne.
Rev. Prat., tome XVI, n° 31, 1er déc. 1966, pp. 4203-4206.

LAMOTTE M., BERNIER J.J., VIDON N., OUDEA P., MARTIN E. et KLEINKNECHT D. - Les dénutritions sévères ; le fractionnement pondéral par dissection isotopique.
Presse Méd., tome 73, n° 32, 26 juin 1965, pp. 1835-1840 (42 réf.).

LANDAU, BERNARD R., KATZ J. - A quantitative estimation of the pathways of glucose metabolism in rat adipose tissue in vitro.
J. Biol. Chem., vol. 239, n° 3, march 1964.

LESTRADET H. - Signification d'une cétose.
G.M. de France, tome 76, n° 7 du 5-3-69,
pp. 1377-1384.

LUBETZKI J. - L'insuline et ses effets physiologiques.
Cahier du Collège de Médecine, fasc. B,
pp. 277-284.
L'hétérogénéité de l'insuline, la pro-insuline.
Presse Méd., 7 juin 1969, 77, n° 28.

MILCOU S.M., RADIAN M., DINULESCO E. et all. - L'effet de l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques sur les variations de la glycémie, des acides gras libres et du glycérol plasmatique produites par le glucagon.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1969, 10, 5,
pp. 379-383.

NICOLINO C., PAULIN R. - Mesure de la masse grasse et de la masse protéique par dilution de l'eau tritiée et du K 42.
Vie Méd., 38, nov. 1969, 4.

PARIZCOVA J. - Morphologie du tissu gras.
Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, série, n° 7, L'obésité.

PER BJÖRNTORP, HALVAR BERGMAN, EDVARDAS VARNAUSKAS and BJÖRN LINDHOLM - Lipid mobilisation in relation to body composition in man.
Metabolism 18 : n° 10, oct. 841-851, 1969.

RENOLD A.E. and CAHILL G.F. - Adipose tissue, section V, of the hand book of physiology.
The Williams et Wilkins Company, Baltimore
1965.

ROOK and WILKINSON - Textbook of dermatology, 2 vol. The subcutaneous fat., chap. 43, p. 1301.

RODBELL M. et all. - The action of insulin and catabolism hormones on the plasma membrane of the fat cells.
Recent Prog. Hormones Res., 24 : 215-54, 1968.

ROSSELIN G. - La régulation d'insuline. Aspects biochimiques et physiologiques.
Rev. Prat., tome XIX, n° 9 bis, 23 mars 1969, pp. 1311-1349 (206 réf.).

RODAHL K., ISSEKUTK B. - Fat as a tissue.
Mc Graw Hill Ed., N.Y., 1964.

TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., ASSAN R. - La cétogénèse.
Cahier du Collège de Médecine, fasc. B, p. 259.

TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., ASSAN R., DEROT M. Données récentes concernant l'hormone somatrope et son rôle biologique chez l'homme.
Presse Méd., 1965, 73, p. 2607.

THIBAULT Ph. - Les prostaglandines.
Presse Méd., 76, n° 11, 2 mars 1968, pp. 501-502 (8 réf.).

VAGUE J. et FENASSE R. - Le rapport adipo-musculaire.
Rev. Franç. d'endocrinol. Clin., 1965, 6, pp. 365-394.

VAGUE J., DENTON R.M.Ed. - Physiopathology of adipose tissue (Third international meeting of endocrinologist. Marseille, may 9-12-68)

Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.

VAUGHAN M. - The metabolism of adipose tissue in vitro.
J. Lipid. Res., 1961, 2, 293.

-:-

SERMENT

-:-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confères si j'y manque !

-:-:-